

ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH



Volume 1
número 1

Julho
Agosto
Setembro

2020

**Estudos Interdisciplinares em
Ciências Sociais e da Saúde**
Interdisciplinary Studies in Social Sciences and Health
v.1 n.1
jul.ago.set/2020

ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE
Interdisciplinary Studies in Social Sciences and Health

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ISCMV)

PROVEDORA

Maria da Penha Rodrigues d'Avila

VICE-PROVEDOR

Cláudio Medina da Fonseca

MESA DIRETORA (Efetivo):

Nilo Fernando Rezende Vieira

Antônio Chambô Filho

Sérgio Rubens de Aguiar

Deuber Erly Pretti

MESA DIRETORA (Suplente):

Joelmar César de Almeida

Elzalina Ramos Barbosa

Décio Sesquim

CONSELHO FISCAL (Efetivo)

Boris Castro

José Antônio Pecorari

Leocarlos Dias da Silva

CONSELHO FISCAL (Suplente)

José Carlos Lyrio Rocha

Maria Bernadete Bringhenti Feu Rosa

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

DIRETOR

Cláudio Medina da Fonseca

COORDENADOR DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU

Valmin Ramos da Silva

ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE
Interdisciplinary Studies in Social Sciences and Health

CORPO EDITORIAL

Editor Chefe

- Valmin Ramos da Silva – EMESCAM – Vitória/ES

Editores associados

- Chárbel Jacob Junior – EMESCAM – Vitória/ES
- Cristina Ribeiro Macedo – EMESCAM – Vitória/ES
- Danilo Nagib Salomão Paulo – EMESCAM – Vitória/ES
- Gissele Carraro – EMESCAM – Vitória/ES
- Janine Pereira da Silva – EMESCAM – Vitória/ES
- Marcela Souza Lima Paulo – EMESCAM – Vitória/ES
- Renato Lirio Morelato – EMESCAM – Vitória/ES
- Roberta Ribeiro Batista – EMESCAM – Vitória/ES
- Roberto Ramos Barbosa – EMESCAM – Vitória/ES
- Rubens José Loureiro – EMESCAM – Vitória/ES

Conselho de Revisores Nacionais

- Ademar Vieira de Barros – EMESCAM – Vitória/ES
- Adércio João Marquezini – EMESCAM – Vitória/ES
- Afrânio Cogo Destefani – EMESCAM – Vitória/ES
- Alessandra Tieppo – EMESCAM – Vitória/ES
- Álvaro Armando Carvalho de Moraes – EMESCAM – Vitória/ES
- Alvino Jorge Guerra – EMESCAM – Vitória/ES
- Andre Carnevali da Silva – EMESCAM – Vitória/ES
- Andy Petroianu – UFMG – Belo Horizonte/MG
- Angela Caulyt Santos da Silva – EMESCAM – Vitória/ES
- Antônio Chambô Filho – EMESCAM – Vitória/ES
- César Albenes de Mendonça Cruz – EMESCAM – Vitória/ES
- Chárbel Jacob Junior – EMESCAM – Vitória/ES
- Cláudia Gomes Rossoni – EMESCAM – Vitória/ES
- Carlo Eduardo Montañó Barreto – UFRJ – Rio de Janeiro/RJ
- Dalton Valentim Vassallo – EMESCAM/UFES – Vitória/ES
- Danilo Nagib Salomão Paulo - EMESCAM/UFES – Vitória/ES
- Faradiba Sarquis Serpa – EMESCAM – Vitória/ES
- Giovana Machado Souza Simões – EMESCAM – Vitória/ES
- Gissele Carraro – EMESCAM – Vitória/ES
- Gustavo Carreiro Pinasco – EMESCAM – Vitória/ES
- Gustavo Peixoto Soares Miguel – UFES – Vitória/ES
- Gustavo Rocha Leite – UFES – Vitória/ES
- Haydê Fagundes Moreira Silva de Mendonça – EMESCAM – Vitória/ES
- Hebert Wilson Santos Cabral – EMESCAM – Vitória/ES - UFF – Rio de Janeiro/RJ
- Janice Gusmão Ferreira de Trindade – EMESCAM – Vitória/ES
- Janine Pereira da Silva – Emescam – Vitória/ES
- José Carlos Novaes – EMESCAM – Vitória/ES

- José Guilherme Pinheiro Pires – EMESCAM – Vitória/ES
- Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto – EMESCAM – Vitória/ES
- Luciana Carrupt Machado Sogame – EMESCAM – Vitória/ES
- Lúcia Helena Sagrillo Pimassoni
- Luiz Renato da Silveira Costa – EMESCAM – Vitória/ES
- Maria Carlota de Rezende Coelho – EMESCAM – Vitória-ES
- Marcela Souza Lima Paulo – EMESCAM – Vitória/ES
- Maria da Graça Silva Mattede – EMESCAM – Vitória/ES
- Maria de Fátima dos Santos Nacari – EMESCAM – Vitória/ES
- Maristela Dalbello de Araujo – EMESCAM – Vitória/ES
- Mitre Kalil – EMESCAM – Vitória/ES
- Paulo Roberto Savassi Rocha – UFMG – Belo Horizonte/MG
- Patrícia Casagrande Dias de Almeida – EMESCAM – Vitória/ES
- Renato Lirio Morelato – EMESCAM – Vitória/ES
- Roberta Ribeiro Batista Barbosa – EMESCAM – Vitória/ES
- Sílvia Moreira Trugilho – EMESCAM – Vitória/ES
- Sílvio Roberto Foletto – EMESCAM – Vitória/ES
- Solange Rodrigues da Costa – EMESCAM – Vitória/ES
- Tarcizo Afonso Nunes – UFMG – Belo Horizonte/MG
- Vinícius Gomes da Silveira – UFRJ – Rio de Janeiro/RJ

Conselho de Revisores Internacionais

- Carmelo Loinaz Seguro – ANECA – San Sebastián (Guipúzcoa) – Spain
- Emilio Vicente López – Zaragoza University – Spain
- Anelisa Dazzi Chequer de Souza – Clinical Lecturer at University of Tasmania School of Medicine – Australia
- Nick Cooling – University of Tasmania – Austrália
- Fátima Helena Sert Kuniyoshi – Mayo Clinic College of Medicine e clinical research associate – Philips Respironics – EUA

Bioestaticista

- Lúcia Helena Sagrillo Pimassoni

Revisão Gramatical da Versão em Português

- Loise Cristina Passos Drumond

Diagramação

- Rosângela Marques de Almeida Ribeiro

Secretária Executiva

- Erica Nascimento de Vitória

Periodicidade da publicação

- Trimestral

Idiomas que serão aceitos os artigos

- Português e Inglês

Autor Corporativo

- Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia – EMESCAM
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luzia, Vitória – ES – CEP.: 29045-402

SUMÁRIO

Ausência de Associação do SNP+45T>G com doenças cardiovasculares em pacientes obesos..... 10

Lack of association SNP+45T>G with cardiovascular diseases in obese patients

Gabriela Souza do Nascimento, Iara Almeida Pinto, Simone Rodrigues da Fonseca, Per Seixas de Carvalho, Ariele Spanhol Rosseto, Janine Baptista Coimbra, Josivany Valério de Freitas, Flavia Imbroisi Valle Errera

O Índice de Peritonite de Mannheim na predição do desfecho pós-operatório da peritonite 21

The Mannheim Peritonitis Index to predict the outcome of post-surgery of peritonitis

Laís dos Santos Gueiros, Claudio Medina da Fonseca, Nathalia Maria Dias Moraes Duarte, Olívia Souza Antunes

Benefícios terapêuticos do agulhamento seco em adultos com dor lombar crônica..... 36

Therapeutic benefits of dry needling in adult patients with chronic low back pain

Luana Moraes Leal, Jeanne Florence Soares Santos, Monique Almeida Fernandes, Pitiguara de Freitas Coelho e Francisco Rodrigues Brioschi

Influência da lesão medular e tempo de cadeira de rodas na força muscular respiratória e tosse 43

Influence of medular injury and wheelchair time in respiratory and tosse muscle force

Taynara Ribeiro Batalha, Morghana Ferreira Ambrosim, Roberta Ribeiro Batista Barbosa e Christiane Lourenço Mota

Relação entre derivadas de parâmetros do hemograma com mortalidade e tempo de internação de doentes críticos..... 53

Relations from blood count parameters with mortality and time of hospitalization in critical patients

Fabio dos Santos Baptista, Filipe Lemos Bellote, Frederico Ferreira, Carla Tardin Alves Bellon, João Pedro de Oliveira e Oliveira, Maria das Graças Silva Mattede e Alvaro Armando Carvalho de Morais

Análise da microbiota vaginal bacteriana em mulheres na pós-menopausa que não foram submetidas à terapia hormonal 66

Analysis of bacterial vaginal microbiota in postmenopausal women who have not undergone hormone therapy

Bruna Gustavo Rodrigues, Isabella Bermudes Modenese, Maria das Graças Silva Mattede e Antônio Chambô Filho

Associação entre qualidade de vida e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca77

Association between quality of life and mortality in patients with heart failure

Roberto Ramos Barbosa, Luíza Dias Torres, Mayara da Silva, Carla Campos Miranda, Ingrid Ardisson Colodete, Andressa Corteletti, Tiago de Melo Jacques, Renato Giestas Serpa, Osmar Araujo Calil e Luiz Fernando Machado Barbosa

Risco de queda e dependência funcional em idosos restritos ao lar84

The influence of risk of falling on functional dependence of homebound elderly

Morghana Ferreira Ambrosim, Taynara Ribeiro Batalha, Fabiola dos Santos Dornellas Oliveira, Christiane Lourenço Mota, Vanezia Gonçalves da Silva

Análise dos efeitos hepatotóxicos relacionados ao uso de metotrexato no tratamento da psoríase97

Analyses of the hepatotoxic affects related to mtx use in psoriasis treatment

Izabelle Venturini Signorelli, João Basilio Espíndola de Souza, Maysa Gavassoni Noemann, Paula Rodrigues Villela da Motta

Efeitos da exposição ao cádmio sobre a pressão arterial e a contratilidade miocárdica. 112

Cadmium exposure effects on the blood pressure and myocardial contractility.

Cindy Medici Toscano, Ingridy Reinholz Graffiti Schereider, Priscila Rossi de Batista, Dalton Valentim Vassallo

Hemorragia digestiva refratária por uso de novo anticoagulante oral em paciente octagenário portador de fibrilação atrial crônica: relato de caso..... 121

Refractory digestive hemorrhagy by use of direct anticoagulant in octagenary patient with chronic atrial fibrillation: case report

Renato Lirio Morelato, Ana Clara de Barros Pretti, Bruno Pignaton Ruschi de Aragão, Luíza Moulin Rezende, Cristiano Ventorim de Barros, Flavio Takemi Kataoka, Luciene Lage da Motta, Alessandra Tieppo

Exposição ao cádmio como um problema de saúde pública e seu efeito sobre vasos de resistência 128

Exposure to cadmium as a public health problem and its effect on resistance vessels

Priscila Rossi de Batista, Ingridy Reinholz Grafites Schereider, Cindy Medici Toscano, Dalton Valentim Vassallo

Efeitos agudos e crônicos do cádmio sobre vasos de condutância 142

Acute and chronic effects of cadmium on conductance vessels

Ingridy Reinholz Grafites Schereider, Cindy Medici Toscano, Priscila Rossi de Batista, Maylla Ronacher Simões, Dalton Valentim Vassallo

Estudo piloto do projeto Ricasa: seguimento tardio de pacientes hospitalizado por insuficiência cardíaca descompensada 151

Pilot study of Ricasa Project: late follow up of patients hospitalized with dispensed heart failure

Vitor Lorencini Belloti, Rodolfo Dazzi Bobbio, Pietro Dall’Orto Lima, Renato Giestas Serpa, Osmar Araujo Calil Luiz Fernando Machado Barbosa, Roberto Ramos Barbosa

Transtorno neurocognitivo leve: comparação de dois testes de avaliação cognitiva 158

Mild neurocognitive disorder: comparison of two cognitive evaluation tests

Lorena Aparecida Bolelli Tatagiba, Tabata Cristina de Oliveira, Daniel Alves Loureiro, Pedro Três Vieira Gomes, Raphael Benevenuto, Livia Terezinha Devens, Alessandra Tieppo, Renato Lirio Morelato

Estudo comparativo entre Dolutegravir e Efavirenz em esquemas de terapia antirretroviral no tratamento do HIV: adesão, eficácia e efeitos adversos..... 166

Comparative study involving dolutegravir and efavirenz in HIV antyretroviral therapy schemes: drug adherence, efficacy and adverse effects

Sara Sary Eldim Campanati, Marina Reis Thiebaut Pereira, Larissa Alvim Werner, Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Carta de Apresentação

A Revista **SALUS: Journal of Health Sciences** – ISSN 2447-7826, Qualis Capes B4, teve seu primeiro número publicado em 15 de outubro de 2015. O periódico, a partir do sétimo número, passará a ser editado como Revista de **Estudos Interdisciplinares em Ciências Sociais e da Saúde (REICSS)** em função da identificação de empresa detentora do nome utilizado.

A REICSS continuará sendo o veículo de comunicação científica da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), escola que tem um curso de graduação em Medicina, com mais de meio século de existência, além dos cursos de Enfermagem, Fisioterapia, Serviço Social e do Curso de Pós-Graduação *stricto sensu* Mestrado Acadêmico em Políticas Públicas e Desenvolvimento Local, todos há mais de 10 anos.

A EMESCAM tem como mantenedora a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES, Brasil. O Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) é filantrópico. Foi fundado no século XVI e está localizado no Centro da Cidade de Vitória - ES.

A revista segue as mesmas normas, rigor ético e científico dos periódicos de maior impacto acadêmico nacional e internacional, tendo como escopo a divulgação da produção de conhecimentos científicos interdisciplinares nas áreas de Ciências da Saúde, Ciências Sociais Aplicadas e Políticas Públicas.

A política Editorial e trâmites administrativos passam a ser gerenciados pela Editora Emescam, filiada à Associação Brasileira de Editoras Universitárias a partir do segundo semestre de 2019.

Esperamos continuar contando com o apoio da comunidade científica nos prestigiando ao oportunizar a divulgação dos resultados de pesquisas de qualidade. A meta é abolir integralmente a endogenia inevitavelmente observada nesse primeiro número.

Valmin Ramos da Silva, MD, PhD

Editor

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**AUSÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO DO SNP+45T>G COM DOENÇAS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES OBESOS.**

Lack of association SNP+45T>G with cardiovascular diseases in obese patients

Gabriela Souza do Nascimento¹, Iara Almeida Pinto², Simone Rodrigues da Fonseca³, Perseu Seixas de Carvalho⁴, Ariele Spanhol Rosseto⁵, Janine Baptista Coimbra⁶, Josivany Valério de Freitas⁷, Flavia Imbroisi Valle Errera⁸

- 1 Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM) de Vitória. Bolsista FAPES - (Graduanda de Medicina).
- 2 Bacharel em farmácia pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM) de Vitória. - (Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial do CNPq - Nível 3).
- 3 Farmacêutica. Especialista em Análises Clínicas. - (Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)).
- 4 Médico Especialista em Endocrinologia. Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) - (Médico Especialista em Endocrinologia).
- 5 Bióloga pela FAESA. Doutorado em Genética Médica e Oncologia pela *University of Siena*. Pós-Doutorado em Biologia Molecular e Bioinformática na Ematologia, C.R.E.O, *University of Perugia* - (Mestranda em Ciências biomoleculares pela *University of Perugia* e Bióloga na *Foligno Nursing School, University of Perugia, Italy*. Colaborou com a *University of Freiburg* (2010)).
- 6 Farmacêutica. Doutora. - (Polícia Civil do Estado do Espírito Santo.).
- 7 Bióloga. Mestre e Doutora em Biotecnologia. Rede Nordeste de Biotecnologia/ Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). - (Professora).
- 8 Graduação em Biologia pela Universidade Federal do Espírito Santo (1999) e doutorado em Ciências Biológicas (Genética) pela Universidade de São Paulo (2006). - (Professora adjunto das disciplinas de genética da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Coordenadora de Relações Institucionais e Internacionais).

Data de submissão: 12/04/2016; Data de aprovação: 15/09/2017.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Iara Almeida Pinto.

Palavras-chave

Adiponectina;
Obesidade;
Polimorfismo de Nucleotídeo Único;
Doenças Cardiovasculares.

Resumo

Para verificar se o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) rs2241766 (+45T>G) no gene da adiponectina (ADIPOQ), está associado à presença de doenças cardiovasculares (DCVs) em pacientes acima do peso, foi realizado um levantamento das DCVs em pacientes com excesso de peso ($IMC \geq 25$ Kg/m²), do banco de dados clínicos do laboratório de Genética Molecular da EMESCAM. O DNA genômico foi extraído do sangue periférico, amplificado pela técnica de Reação em cadeia da Polimerase, seguido de digestão com enzima e eletroforese em gel de poliacrilamida e coloração. As frequências genotípicas e alélicas foram comparadas pelo teste qui-quadrado, com valor p G do gene ADIPOQ em pacientes com excesso de peso, em nenhum dos modelos genéticos de herança. Contudo, a presença de história familiar teve associação significativa com a gravidade da manifestação das DCVs.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma epidemia global que traz sérias complicações de saúde¹ e está associada ao aumento da mortalidade². Sua prevalência aumentou nos últimos anos e as previsões sugerem que até 58% dos adultos em todo o mundo estarão com sobrepeso ou obesos até 2030³. Seu avanço está associado ao aumento do risco para várias doenças, especialmente as doenças cardiovasculares (DCV)²⁻⁵.

As DCV são um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, as quais representam a principal causa de morte no mundo. Dados do Ministério da Saúde (2011) mostram que as DCVs são responsáveis por 29,4% de todas as mortes registradas no Brasil, significando que

mais de 308 mil pessoas faleceram principalmente de infarto e AVC, colocando o país entre os dez países com maior índice de mortes por DCV. No estado do Espírito Santo, uma análise dos óbitos listados, utilizando o capítulo do Código Internacional de doenças (CID-10), mostra que as doenças no aparelho circulatório, as quais incluem as DCV, são as principais causas de mortes, representando um total de 29,5%⁷.

A principal característica das DCV é a presença da aterosclerose, uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo as artérias de médio e grande calibres⁸. Outro aspecto importante é a deficiência na liberação de Óxido Nítrico (ON) do endotélio vascular

e a diminuição do fluxo sanguíneo para tecidos alvo de insulina, contribuindo para resistência à insulina, conhecido como disfunção endotelial¹.

A função endotelial é regulada por diversas moléculas, incluindo as adipocinas ou adipocitocinas, citocinas secretadas por adipócitos². Leptina, proteína quimiotática de monócitos -1 (MCP-1), inibidor do ativador do plasminogênio -1 (PAI-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL-6), resistina e adiponectina são algumas destas adipocitocinas relacionadas à disfunção endotelial⁹.

A adiponectina, a adipocitocina mais abundantemente secretada, possui propriedades antiaterogênicas, anti-inflamatórias e antidiabéticas¹⁰. A mudança do perfil de adipocinas no soro de pessoas obesas, como os níveis de adiponectina e citocinas pró-inflamatórias, é proposta como um fator contribuinte no desenvolvimento de alterações cardiometabólicas³.

Os níveis circulantes baixos de adiponectina (hipoadiponectinemia) são considerados um fator de risco independente para disfunção endotelial^{4, 1}, causado por uma interação de fatores ambientais e fatores genéticos, tais como Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP) no gene de adiponectina (*ADIPOQ*). Além do mais, esse gene tem sido associado às várias características de Síndrome metabólica, DM2 e DCV¹¹⁻¹⁵.

Considerando que a obesidade é caracterizada por um estado crônico, pró-inflamatório causando hiperplasia e hipertrofia de células de gordura, que conduzem a um desequilíbrio na liberação de adipocinas¹⁶ e, também, o importante papel regulatório que as adipocinas desempenham, em destaque a adiponectina, o objetivo principal deste trabalho foi verificar se o SNP rs2241766

(+45T>G) presente no gene *ADIPOQ* está associado à presença de doenças cardiovasculares em pacientes com obesidade e se a história familiar influencia a associação do polimorfismo.

MÉTODOS

Este estudo faz parte de um projeto maior, intitulado “Polimorfismo do gene da Adiponectina e o risco de Diabetes tipo 2 em pacientes obesos da população de Vitória -ES”, a partir de uma amostra composta por pacientes com excesso de peso (IMC \geq 25 Kg/m²), para a qual foi realizado o levantamento referente às DCVs. Dentre elas, hipertensão, angina, infarto e acidente vascular cerebral (AVC). Os pacientes com excesso de peso, e com pelo menos uma DCV, foram considerados casos e os pacientes com excesso de peso, e sem DCV, foram considerados não casos. Foi realizado levantamento de DCV existente na amostra e a frequência da História familiar. Como todos os casos apresentaram hipertensão, consideramos como casos graves pacientes que, além de hipertensão, apresentaram alguma outra DCV e, aqueles com menor gravidade, os que unicamente apresentaram hipertensão. Considerou-se história familiar positiva, quando relatado mais de um membro da família com DCV. As informações foram obtidas através do prontuário de cada paciente.

O DNA genômico foi extraído de leucócitos do sangue periférico, de acordo com o protocolo de Miller et al. (1988) e amplificado pela técnica de PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*). As condições da PCR foram desnaturação inicial por 5 minutos a 95°C, seguida por 35 ciclos de 1 minuto a 95°C, 1 minuto a 55°C e 40 segundos a 72°C; extensão final por 10 minutos a 72°C, seguida de digestão com a enzima BspHI de concentração 0.1

U no banho seco à 37° C por 8 horas. Os produtos da reação de PCR foram analisados por eletroforese em gel de poliacrilamida (8%), visualizado pela coloração em nitrato de prata a 0.1%¹⁸.

Os casos (associados à presença de DCVs) e não casos, que apresentaram genótipo para o SNP+45T>G, foram analisados utilizando o teste do qui-quadrado. Para determinar se as distribuições de genótipos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, as frequências genotípicas e alélicas foram comparadas entre os casos e não casos usando qui-quadrado. Um valor $p < 0.05$ foi considerado significativo.

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM) de Vitória - ES sob o nº 076/2007.

RESULTADOS

Os genótipos foram obtidos para 112 pacientes, sendo a maioria mulheres (85.7%) obesas (94.6%) e com idade média de 41.61 ± 13.12 anos. Com relação ao tipo de DCV, 80.61% (70/79) dos casos apresentaram hipertensão, 8.86% (7/79)

angina, 1.26% (1/79) infarto e 1.26% (1/79) AVC. Do total, 70.5% (79/112) apresentaram DCV e foram considerados casos (tabela 1). A frequência genotípica nos pacientes foi TT 24.1% (19 casos), GG 15.2% (12 casos), e TG 60.7% (48 casos). A frequência alélica foi 54.4% para o alelo T e 45.6% para o alelo G. As frequências alélicas e genotípicas não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p = 0,0457$). Não houve associação do polimorfismo com nenhuma doença cardiovascular, em nenhum dos modelos genéticos de herança (tabela 2). Analisando genótipos ($p = 0.188$) e modelos genéticos (Dominante $p = 0.128$, recessivo $p = 0.177$ e codominante $p = 0.734$), não houve associação significativa da gravidade com o polimorfismo (tabela 4).

O histórico familiar de DCVs foi associado às formas graves e menos graves ($p = 0.003$) (tabela 3). Devido a esse resultado, analisamos os casos e não casos com menor gravidade, que apresentaram história familiar positiva, em busca de conhecer a influência do polimorfismo sobre a hipertensão. No entanto, não houve diferença significativa ($p = 0.317$)

Tabela 1- Frequência de Doenças Cardiovasculares e genótipos entre os casos.

SNP+45T>G		Hipertensão	Angina	Infarto	AVC
	<i>n</i>				
TT	19	15 (78.9%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)
TG	48	43 (89.6%)	4 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
GG	12	12(100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

AVC = Acidente vascular cerebral; SNP= Polimorfismos de Nucleotídeo Único.

Fonte: Próprio Autor

Tabela 2- Distribuição genotípica e alélica nos modelos genéticos entre casos e não casos.

	Casos	Não casos	<i>p</i>
Distribuição Genotípica			
TT	19 (24.1%)	6 (18.2%)	
GG	12 (15.2%)	2 (6.1%)	
TG	48 (60.7%)	25 (75.7%)	
Distribuição Alélica			
T	86 (54.4%)	37 (56.0%)	0.88
G	72 (45.6%)	29 (44.0%)	
Modelo Dominante			
TT	19 (17.0%)	6 (5.4%)	0.49
TG + GG	60 (53.6%)	27 (24.1%)	
Modelo Recessivo			
GG	12 (10.7%)	2 (1.8%)	0.18
TG +TT	67 (59.8%)	31 (27.7%)	
Modelo Codominante			
TG	48 (42.9%)	25 (22.3%)	0.13
TT+GG	31 (27.7%)	8 (7.1%)	

Fonte: próprio autor.

Tabela 3 – História Familiar de Doenças Cardiovasculares entre casos e não casos.

	<i>Casos</i>	<i>Não Casos</i>	<i>p</i>
HF positiva	76 (96.20%)	26 (78.79%)	
HF negativa	3 (3.80%)	7 (21.21%)	0.003
Total	79	33	

HF = História Familiar

Fonte: Próprio Autor

Tabela 4 - Distribuição genotípica do SNP+45T>G em pacientes com DCV grave e não grave.

	DCV Grave	DCV Não Grave	
	n (%)	n (%)	<i>p</i>
Genótipo			
TT	4 (5.1%)	15 (19.0%)	0.188
GG	0 (0.0%)	12 (5.2%)	
TG	5 (6.3%)	43 (54.4%)	
Modelo Dominante			
TT	4 (5.1%)	15 (19.0%)	0.128
TG + GG	5 (6.3%)	55 (69.6%)	
Modelo Recessivo			
GG	9 (11.4%)	58 (73.4%)	0.177
TG +TT	0 (0.0%)	12 (15.2%)	
Modelo Codominante			
TG	4 (5.1%)	27 (34.2%)	0.734
TT+ GG	5 (6.3%)	43 (54.4%)	

SNP= Polimorfismos de Nucleotídeo Único; DCV= Doenças Cardiovasculares.

Fonte: Próprio Autor

DISCUSSÃO

Vários estudos sugerem a associação dos polimorfismos do *ADIPOQ* com DCV 13,21,23,33. No entanto, como essa associação é ainda controversa, verificar a prevalência dos alelos é importante para a confirmação do risco aumentado em diferentes populações e acompanhamento de grupos de risco para melhor entendimento da evolução e manejo clínico de DCV. O propósito principal do presente estudo foi analisar se o polimorfismo +45T>G no gene *ADIPOQ* está associado a DCV e se a presença de história familiar influencia essa associação.

Cerca de 30% de todas as mortes globais correspondem a mortes por DCV, com destaque para a doença cardíaca

coronariana, com 7,4 milhões, e o AVC, com 6,7 milhões de óbitos¹⁹. A taxa de mortalidade por DCV no Brasil é de 214 a cada 100.000 habitantes²⁰. No estado do Espírito Santo, as doenças no aparelho circulatório, as quais incluem as DCVs, são as principais causas de mortes, representando um total de 30.2%⁷. Em nosso estudo, 80.6% dos pacientes apresentaram algum tipo de DVC, sendo hipertensão a mais frequente, confirmando sua prevalência aumentada em pacientes com excesso de peso.

Em nosso estudo, os três genótipos (GG, GT, TT) foram observados em indivíduos com hipertensão e os grupos de heterozigotos e homozigotos GG corresponderam à maioria dos indivíduos

estudados. Também observamos que o alelo G (+45T>G) esteve presente na maioria dos pacientes com DCV, sendo predominante em indivíduos hipertensos. No entanto, não foi observada associação entre os genótipos e DVC.

Oliveira et al. (2012) em um estudo associando variantes do gene *ADIPOQ* em pacientes brasileiros diabéticos e não diabéticos, independente dos níveis de adiponectina circulante, do IMC e de níveis glicêmicos, relataram associação de variantes no gene da adiponectina com DCV em pacientes Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Zhou et al. (2014) em uma meta-análise, verificaram a distribuição dos genótipos de casos e controles para o +45T>G em relação a doenças arteriais coronarianas (DAC), relataram associações de variantes no gene da adiponectina com o risco de desenvolvimento da doença no grupo de estudo. Ferrarezi et al. (2007) em uma revisão de evidências relataram associações de variantes alélicas do gene da adiponectina com DCV em pacientes Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Estes autores citam que homozigotos GG e heterozigotos TG apresentam risco aumentado para DAC, quando comparadas aos homozigotos TT. Outro estudo realizado com franceses e suíços, que apresentavam DM2 e DAC, também observou associação do SNP+45T>G com DAC e, além disso, a susceptibilidade para DAC, devido ao SNP+45T>G, foi independente de fatores de risco cardiovasculares clássicos²³.

Embora alguns dos estudos sugeriram que o alelo G seja de risco, Oliveira et al. (2011), analisando o gene *ADIPOQ*, os níveis plasmáticos da adiponectina e a interação de doenças como obesidade, resistência à insulina, DM2 e DAC, observaram elevada expressão de mRNA no tecido adiposo e níveis circulantes de adiponectina totais mais elevados em portadores do alelo G e

hipotetizaram que este seria um fator de proteção.

Witberg et al. (2016) afirmam que níveis altos de adiponectina estavam associados ao aumento da mortalidade e morbidade em uma população multiétnica jovem com DCV. Lindberg et al. (2015) acompanharam prospectivamente indivíduos aleatórios de uma comunidade e concluíram que o aumento da adiponectina plasmática associava-se à diminuição do risco de DM2 e eventos cardiovasculares posteriores. Ferrarezi et al. (2007), concentrando estudos de associação do *ADIPOQ* em pacientes com diabetes e DCV, alertam que efeitos genótipo-relacionados sobre os níveis séricos de adiponectina não são observados de forma consistente e explicam que isso se deve, entre outros, à variação dos níveis ao longo do tempo, com a idade, ao efeito do diabetes sobre essa variação e à quantificação adequada dos múltiplos globulares, que apresentam essa adipocina, sugerindo então novas investigações.

Assim como nos estudos de Jung et al. (2006), que analisaram indivíduos submetidos à coronariografia com dor no peito, e Zhang et al. (2012), em meta-análise com onze estudos abrangendo 4303 pacientes chineses, nós também observamos a ausência de associação do SNP+45T>G com DCV. Em uma meta-análise com diferentes populações, Zhou et al. (2014) verificaram que o alelo G do SNP+45T>G possui um fator de risco penetrante baixo para o desenvolvimento de DCV em um grupo caucasiano.

Queiroz (2012), em sua tese, afirma que estudos em populações miscigenadas, como é o caso do Brasil, mostram que a prevalência da obesidade e de doenças relacionadas, tais como a diabetes tipo 2 e a hipertensão, pode variar conforme o grupo étnico, sendo importante segregar os indivíduos pela ancestralidade genética. Diante disso, embora haja evidência de

ausência de associação em outros trabalhos, o número amostral e a miscigenação podem ter sido fatores limitantes para o presente estudo, visto que a população do Espírito Santo é composta pela soma de índios nativos, imigração estrangeira de africanos e europeus, migração originária de estados vizinhos e a miscigenação entre estas, ilustrado, por Saletto (2000), como um “caldeirão racial” em seu levantamento sobre a composição étnica capixaba.

O equilíbrio de Hardy Weinberg é um princípio importante da genética das populações. O desvio desse equilíbrio tem sido considerado como um indicador de que os alelos não foram segregados de forma independente, o que pode indicar um cruzamento não aleatório, pequeno número amostral ou uma mutação recente que ainda não atingiu o equilíbrio, como pontuado por Namvaranet al., (2011). No presente estudo, o desequilíbrio pode ser explicado pelo pequeno número amostral e pela diversidade étnica da população.

Em nossa população de estudo, a presença de história familiar, assim como o observado por Schildkraut et al., (1989) há três décadas, foi um importante fator de

risco para DCV. Atribuímos tal fato à forte contribuição de vários polimorfismos genéticos ligados à história familiar, quando comparado com a contribuição de apenas um SNP (+45T>G).

Stumvoll et al., (2002) verificaram, em seus estudos, que em indivíduos sem história familiar para DM2, o polimorfismo da adiponectina aumentou o risco de obesidade e resistência à insulina e justificou a ausência destas associações em indivíduos com história familiar, afirmando que a predisposição familiar representaria uma carga genética muito mais forte do que a presença do SNP por si só. Sendo assim, em indivíduos que já apresentam outros fatores genéticos, o pequeno efeito do SNP sobre o fenótipo pode ser de difícil detecção.

CONCLUSÃO

Nos pacientes analisados não houve associação de DCV com o SNP+45T>G do gene *ADIPOQ* em nenhum dos modelos genéticos de herança. A presença de história familiar é um marcador de risco importante para DCV.

REFERÊNCIAS

1. Adya R, Tan BK, Randeva HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res* [online]. 2015 [cited 2016 Febr 04]; 2015:648239. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650072>
2. Molica F, Morel S, Kwak BR, Rohner-Jeanrenaud F, Steffens S. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* [online]. 2015 Mar [cited 2016 Jan 22]; 113(3):553-66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25338625>
3. Balsan GA, Vieira JLC, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2015 Feb [cited 2015 June 11]; 61(1):72-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.61.01.072>
4. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano Jr CV. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2010 Feb [cited 2016 Apr 11]; 94(2): 273-279. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-82X2010000200021&lng=en.

5. Pérez RC. Current mapping of obesity. *Nutr Hosp* [online]. 2013 Sep [cited 2016 March 12]; 28 Suppl 5:21-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24010741>
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no País. 2011 [Cited 2016 Jan 20]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>
7. INSTITUTO JONES DOS SANTOS NEVES. Síntese dos indicadores sociais do Espírito Santo - 2015. 2013 [cited 2016 Apr 08]. Available from: <http://www.ijsn.es.gov.br/artigos/4298-sintese-dos-indicadores-sociais-do-espírito-santo-2015>
8. ROSS, R. Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *The American journal of pathology*, v. 143, n. 4, p. 987–1002, 1993.
9. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* [online]. 2006 Apr 18 [cited 2016 Febr 03]; 113(15):1888-904. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMID%3A+16618833>
10. Silva LR, Stefanello JMF, Pizzi J, Timossi LS, Leite N. Aterosclerose subclínica e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes obesos e não obesos. *Rev. bras. epidemiol.* [online]. 2012 Dec [cited 2016 Apr 11]; 15(4): 804-816. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2012000400012&lng=en.
11. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* [online]. 2007 Feb [cited 2015 Nov 17]; 49(5):531-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276175>
12. Sun K, Li Y, Wei C, Tong Y, Zheng H, Guo Y. Recessive protective effect of ADIPOQ rs1501299 on cardiovascular diseases with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol* [online]. 2012 Feb 26 [cited 2015 Nov 26]; 349(2):162-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720711005879>
13. Oliveira CS, Saddi-Rosa P, Crispim F, Canani LH, Gerchman F, Giuffrida FM et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. *J Diabetes Complications* [online]. 2012 Mar-Apr [cited 2016 Febr 06]; 26(2):94-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459242>
14. de Faria AP, Modolo R, Sabbatini AR, Barbaro NR, Corrêa NB, Brunelli V et al. Adiponectin -11377C/G and +276G/T polymorphisms affect adiponectin levels but do not modify responsiveness to therapy in resistant hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [online]. 2015 Jul [cited 2015 Oct 17]; 117(1):65-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25546819>
15. Motawi T, Salman T, Shaker O, Abdelhamid A. Association of polymorphism in adiponectin (+45 T/G) and leptin (-2548 G/A) genes with type 2 diabetes mellitus in male Egyptians. *Arch Med Sci* [online]. 2015 Oct 12 [cited 2016 Febr 03]; 11(5):937-44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26528333>

16. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology* [online]. 2013 [cited 2015 Dec 01]; 216, T17–T36. Available from: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&q=Journal+of+Endocrinology+%282013%29+216%2C+T17%E2%80%93T36&btnG=&lr=>
17. Miller SA, Dykes DD, Polesky HA. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*. v. 16, n. 3, p. 1215, 1988.
18. Sanguinetti CJ, Dias Neto E, Simpson AJ. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrylamide gels. *Biotechniques* [online]. 1994 Nov [cited 2016 Mar 03]; 17(5):914-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7840973>
19. World Health Organization. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. 2015 [cited 2016 Apr 11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
20. _____. **Cardiovascular diseases mortality: age-standardized death rate per 100 000 population, 2000-2012**. 2014 [cited 2016 Apr 11]. Available from: http://gamapserv.who.int/gho/interactive_charts/ncd/mortality/cvd/atlas.html
21. Zhou D, Jin Y, Yao F, Duan Z, Wang Q, Liu J. Association between the adiponectin +45T>G genotype and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* [online]. 2014 Feb [cited 2016 Jan 29]; 23(2):159-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972466>
22. Ferrarezi DAF, Cheurfa N, Reis AF, Fumeron F, Velho G. Adiponectin gene and cardiovascular risk in type 2 diabetic patients: a review of evidences. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2007 Mar [cited 2016 Apr 11]; 51(2): 153-159. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000200003&lng=en.
23. Lacquemant C, Froguel P, Lobbens S, Izzo P, Dina C, Ruiz J. The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* [online]. 2004 Jul [cited 2015 Oct 21]; 21(7):776-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15209773>
24. Witberg G, Ayers CR, Turer AT, Lev E, Kornowski R, de Lemos J et al. Relation of Adiponectin to All-Cause Mortality, Cardiovascular Mortality, and Major Adverse Cardiovascular Events (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol* [online]. 2016 Feb 15 [cited 2016 Apr 12]; 117(4):574-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800774>
25. Oliveira CSV, Giuffrida FMA, Crispim F, Saddi-Rosa P, Reis AF. ADIPOQ and adiponectin: the common ground of hyperglycemia and coronary artery disease?. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2011 Oct [cited 2016 Apr 11]; 55(7): 446-454. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000700003&lng=en.
26. Jung CH, Rhee EJ, Kim SY, Shin HS, Kim BJ, Sung KC et al. Associations between two single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene and coronary artery diseases. *Endocr J* [online]. 2006 Oct [cited 2015 July 07]; 53(5):671-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926524>

27. Zhang BC, Li WM, Xu YW. A meta-analysis of the association of adiponectin gene polymorphisms with coronary heart disease in Chinese Han population. *Clin Endocrinol (Oxf)* [online]. 2012 Mar [cited 2015 Mar 15]; 76(3):358-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726267>
28. Zhou D, Jin Y, Yao F, Duan Z, Wang Q, Liu J. Association between the adiponectin +45T>G genotype and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* [online]. 2014 Feb [cited 2016 Jan 28]; 23(2):159-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972466>
29. Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, Pedersen SH, Frystyk J, Flyvbjerg A et. al. Adiponectin, type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol* [online]. 2015 Mar [cited 2016 Apr 06]; 22(3):276-83. Available form: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265290>
30. de Queiroz EM. Fenótipo da obesidade, ancestralidade genética e polimorfismos em genes candidatos em escolares de uma população miscigenada [Tese de doutorado]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto, 2012. 152p.
31. Saletto N. Sobre a composição étnica da população capixaba. *Dimensões* [Online] Vol. 11 - Jul/Dez 2000. págs 99-109. Available from: <http://www.periodicos.ufes.br/dimensoes/article/view/2329/1825>
32. Namvaran F, Azarpira N, Geramizadeh B, Rahimi-Moghaddam P. Distribution and genotype frequency of adiponectin (+45 T/G) and adiponectin receptor2 (+795 G/A) single nucleotide polymorphisms in Iranian population. *Gene* [online]. 2011 Oct 15 [cited 2016 jun 05]; 486(1-2):97-103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810455>
33. Stumvoll M, Tschrutter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* [online]. 2002 Jan [cited 2016 Jan 12]; 51(1):37-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11756320>
34. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* [online]. 1989 Sep 15 [cited 2015 Dec 06]; 64(10):555-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2782245>

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

O ÍNDICE DE PERITONITE DE MANNHEIM NA PREDIÇÃO DO DESFECHO PÓS-OPERATÓRIO DA PERITONITE

The Mannheim Peritonitis Index to predict the outcome of post-surgery of peritonitis

Laís dos Santos Gueiros¹, Claudio Medina da Fonseca², Nathalia Maria Dias Moraes Duarte³,
Olívia Souza Antunes⁴.

- 1 Médica graduada pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. - (Médica).
- 2 Professor e cirurgião do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM.
- 3 Médica graduada pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM.
- 4 Médica graduada pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM.

Data de submissão: 24/05/2016; Data de aprovação: 23/08/2017.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Laís dos Santos Gueiros.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: laissgueiros@hotmail.com

Palavras-chave

Peritonite;
Sepse;
Prognóstico;
Mortalidade Hospitalar

Resumo

Objetivo: Avaliar a efetividade do índice de peritonite de Mannheim (IPM) para prever mortalidade em pacientes com peritonite no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV). Método: Coorte longitudinal, observacional retrospectivo, com amostra de 75 pacientes diagnosticados com peritonite entre janeiro de 2010 a 02 de dezembro de 2015 no HSCMV, com todos os critérios necessários para o cálculo do IPM. Resultados: Encontrou-se um perfil dos pacientes, sendo 33 do sexo feminino e 42

do masculino, idade média de 42 anos, 11 óbitos e percentual de mortalidade de 14,67%. Comparando as variáveis do IPM em dois grupos (sobreviventes e falecidos), constatou-se que idade maior do que 50 anos, presença de malignidade e pacientes com disfunção de órgãos tiveram significância estatística para mortalidade, com $p < 0,05$. O IPM variou entre 4 e 41 pontos, com média de 21,2 pontos. No entanto, entre os falecidos o escore variou de 23 a 41 pontos, com média de 32,8. Sendo assim, foi estabelecido o ponto de corte de 27 pontos através da avaliação do melhor valor do Índice Kappa de concordância, e através dele foram calculados: sensibilidade de 90,90% e especificidade de 78,13% através da curva ROC. Conclusão: Com base nesses resultados, foi visto que o IPM foi eficiente em estimar o risco de morte, sendo esse identificado quando o índice atinge valores ≥ 27 pontos. Categorizar os pacientes em diferentes grupos de risco ajuda na determinação de um melhor prognóstico e na definição do risco operatório, contribuindo assim na escolha da natureza do procedimento operatório.

INTRODUÇÃO

A peritonite é definida como um processo inflamatório do peritônio causada por quaisquer agentes, tais como bactérias, fungos, vírus, drogas, secreções digestivas, granulomas, e corpos estranhos. O espectro clínico da peritonite também pode ser classificado de acordo com a patogênese como peritonite primária, secundária ou terciária.¹

A peritonite é ainda um dos problemas infecciosos mais importantes que um cirurgião tem de enfrentar. Apesar do progresso em agentes antimicrobianos e do tratamento de cuidados intensivos, o índice de mortalidade por peritonite supera 10 a 20%, o que continua sendo um valor elevado.²

Devido a isso, faz-se necessária a reprodução de sistemas de pontuação que permitam determinar a gravidade da infecção intra-abdominal, a fim de ratificar a eficácia do tratamento, auxiliar no cálculo de um risco individual para

selecionar pacientes que possam necessitar de uma abordagem cirúrgica mais agressiva e ter dados suficientes para um prognóstico.

Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHEII) é amplamente utilizado em pacientes na emergência e considera muitos parâmetros clínicos. Uma boa correlação desse escore com a mortalidade em peritonite perfurada é descrita na literatura, incluindo indicadores tais como o tipo de peritonite e causas de perfuração. No entanto, seu resultado é complexo, podendo ser calculado apenas após 24 horas em unidade de terapia intensiva, enquanto que o IPM tem demonstrado eficácia equivalente em série semelhante de pacientes, com uma boa precisão, além de oferecer uma maneira muito simples de manusear os parâmetros clínicos requeridos, uma vez que são rotineiramente solicitados e registrados no âmbito cirúrgico.^{2,3}

Simplified Acute Physiology Score (SAPSII), Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score (SOFA), Multiple Organ Failure Score (MOF) são escores capazes de prever a mortalidade em pacientes com peritonite, incapazes de prever "infecção em curso que necessitam de um relaparotomia". O escore SAPS II é calculado a partir de 12 variáveis fisiológicas e 3 variáveis relacionadas à doença e varia de 0 a 163 pontos. O score MODS é calculado através de uma pontuação que varia de 0 a 4 para cada um dos parâmetros respiratório, hematológico, hepático, cardiovascular, renal e também pela Escala de Coma de Glasgow, sendo obtido um score final que varia de 0 a 24 pontos.

O escore SOFA também é calculado através de uma pontuação que varia de 0 a 4 para cada um dos parâmetros respiratório, cardiovascular, hepático, hematológico, renal e pela Escala de Coma de Glasgow, sendo obtido um score final que varia de 0 a 24 pontos. O Índice de MOF é calculado através de uma pontuação que varia de 0 a 2 pontos (0: função normal, 1: disfunção de órgãos, 2: falência de órgãos) para cada um dos parâmetros respiratório, cardiovascular, renal, hepático, hematológico, gastrointestinal e do sistema nervoso central, sendo obtido um score final que varia de 0 a 14 pontos. Escores mais elevados estão associados ao aumento do risco de morbidade e mortalidade.⁴

O índice de peritonite de Mannheim (IPM) foi desenvolvido por Wacha e Linder no ano de 1983 em um estudo retrospectivo contendo 1253 pacientes com peritonite, em que 20 possíveis fatores de risco foram considerados. Destes, apenas oito provaram ser de importância prognóstica e foram inseridos no IPM, classificados de acordo com seu poder preditivo. O IPM teve como objetivo classificar a severidade

da peritonite ou infecções intra-abdominais, assim como identificar os pacientes que necessitem de uma rápida intervenção e tratamento agressivo, usando parâmetros facilmente colecionáveis através de exames clínicos e exploração cirúrgica. A pontuação do IPM leva em conta: idade; sexo; disfunção de órgãos; presença de malignidade; origem; tempo de evolução > 24h; extensão da peritonite e características de exsudato peritoneal, sendo que para cada parâmetro foram atribuídos diferentes valores, com uma pontuação final variando de 0 a 47 (Anexo A). Os pacientes com pontuação superior a 26 foram definidos como tendo uma alta taxa de mortalidade por peritonite grave com boa especificidade (79%), sensibilidade (84%) e acurácia (81%).^{5,6}

Com intuito da redução das complicações e melhor sucesso na abordagem terapêutica individualizada, a utilização do IPM mostra-se eficaz. Dessa forma, este estudo foi realizado para avaliar a eficácia do IPM no prognóstico de pacientes com peritonite no HSCMV, uma vez que existem poucos estudos publicados para avaliar a validade desse índice prognóstico em âmbito nacional.

O objetivo geral desse estudo é avaliar a efetividade do IPM para prever a mortalidade em pacientes com peritonite no HSCMV. Os objetivos específicos incluem: verificar a prevalência de fatores de risco para mortalidade de pacientes com peritonite; identificar o percentual de mortalidade por peritonite; relacionar tempo de internação com a pontuação dos pacientes no escore; avaliar o escore IPM dos pacientes com peritonite que faleceram ou sobreviveram.

MÉTODO

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com seres humanos da EMESCAM, sob o número

50831415.0.0000.5065, foi realizado um estudo de coorte retrospectiva. Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, maiores de 15 anos, admitidos no HSCMV no período de janeiro de 2010 a 02 de dezembro de 2015, para realização de procedimentos: laparotomia exploradora (código 0407040161), apendicectomia (código 0407020039), apendicectomia videolaparoscópica (código 0407020047), tratamento cirúrgico do divertículo do tubo digestivo (código 0407010289), gastrectomia parcial com ou sem vagotomia (código 0407010130).

O sistema de prontuário online MV2000 foi implantado no HSCMV no ano de 2010, porém só é permitida a pesquisa de prontuários nesse sistema a partir de códigos de procedimentos realizados e não através do diagnóstico. Devido a isso, foi obtido através da pesquisa dos códigos supracitados um número de 1285 pacientes, no entanto, apenas 75 se encaixaram no diagnóstico de peritonite com todos os critérios de inclusão a seguir, contidos na ficha de coleta (Anexo B): ambos os sexos, maiores de 15 anos, descrição cirúrgica documentada em prontuário confirmando diagnóstico de peritonite e com característica do exsudato encontrado; origem de sepse não colônica; extensão da peritonite; presença ou não de malignidade; presença ou não de disfunção de órgãos (obstrução intestinal/ paralisia \geq 24h/ ou obstrução mecânica completa, oligúria $<$ 20 mL/h, creatinina $>$ 177 μ mol/L ou 2,32 mg/dL, uréia $>$ 167mmol/L ou 467,8 mg/dL, choque hipodinâmico ou hiperdinâmico, $pO_2 <$ 50 mmHg, $pCO_2 >$ 50 mmHg) e tempo de evolução $>$ 24h.

Ao analisar todos os parâmetros de inclusão, apenas 32 pacientes preencheram todos os critérios. Devido ao pequeno número obtido, foi necessário incluir pacientes que não obtiveram gasometria arterial realizada na admissão, porém se encontravam estáveis ao exame físico e

com demais exames laboratoriais dentro da normalidade, excluindo uma possível disfunção de órgãos. Pacientes com peritonite que não apresentaram, no prontuário, todos os dados necessários para cálculo do IPM, bem como os que vierem a óbito nas primeiras 24 horas de internação foram excluídos do estudo.

Os dados analisados foram armazenados em uma planilha de Excel 2013, que incluíam os seguintes dados: código de atendimento do paciente, idade, sexo, ureia, creatinina, oligúria, pO_2 , pCO_2 , presença ou não de choque, obstrução intestinal $>$ 24h, presença ou ausência de malignidade, evolução do quadro $>$ 24h, origem não colônica, extensão da peritonite (localizada ou difusa), características do exsudato (claro, purulento ou fecal), situação (alta ou óbito), data de admissão e alta hospitalar/óbito, dias de permanência e escore do IPM.

O menor escore, do IPM, possível é 0, quando não há fatores de risco, e o máximo é 47 pontos, quando há todos os fatores de risco. Em relação a essa pontuação do IPM, os pacientes foram divididos em dois grupos, baseado no ponto de corte obtido, em que houve maior significância em prever mortalidade pelo perfil dos pacientes do HSCMV.

O Teste Qui-quadrado ou exato de Fisher (quando pelo menos um escore é esperado menor do que 5) foi utilizado para verificar associação entre as variáveis qualitativas. Já o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para verificar associação entre variáveis quantitativas. A comparação entre grupos foi realizada pelo Teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi realizada Curva ROC para cálculo de Especificidade e Sensibilidade.

Após analisados todos os escores com a mortalidade, a especificidade e sensibilidade, foi escolhido o melhor ponto

de corte através da comparação entre todas as pontuações. A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 23, com um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram selecionados para este estudo 75 pacientes com diagnóstico de peritonite registrado em prontuário, e preenchendo os fatores de inclusão. As idades desses pacientes variaram de 15 a 86 anos, sendo a média da idade aproximadamente 42 anos com desvio padrão de 18,9 anos. Foi

observado que 42 pacientes eram do sexo masculino, correspondendo a 56%, e 33 do sexo feminino, correspondendo a 44%. Desse total de pacientes, 11 foram óbitos, evidenciando um percentual de mortalidade 14,67%.

Conforme o Gráfico 1 abaixo, é possível identificar uma relação linear e positiva entre idade e o escore, ou seja, para maiores valores de idade tem-se maiores valores do escore com coeficiente de correlação de 0,418 e valor-p = 0,000.

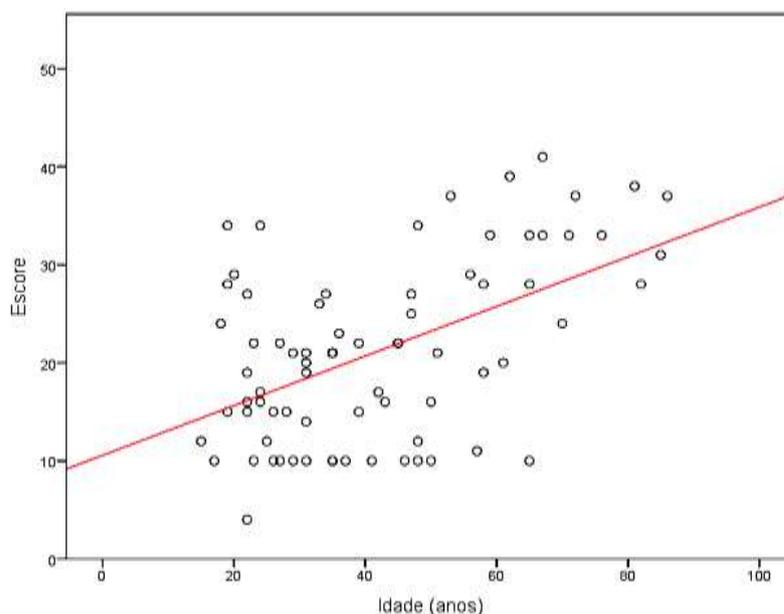


Gráfico 1- Dispersão da idade em relação ao IPM

Fonte: Autoria própria

Observando as causas, o Abdome Agudo Inflamatório foi o mais prevalente com 58 casos (77,33%). Dentre esses casos, foram encontrados pacientes com Apendicite Aguda em graus III, IV e V, com respectivamente nove casos (12,00%), 44 casos (58,67%), dois casos (2,67%), além de um caso de Colecistite aguda e um caso de Doença Inflamatória Pélvica (DIPA) com 1,33% cada. A segunda causa mais prevalente foi Abdome Agudo Perforativo com 14 casos (18,67%), sendo um caso de

Diverticulite perforada (1,33%), oito casos de peritonite pós-operatória (10,67%), um caso de ruptura de bexiga (1,33%), um caso de trauma por perfuração de arma de fogo (PAF) (1,33%) e três casos de úlcera perforada (4,00%). As demais causas encontram-se nas Tabela 1 e 2. O principal fator de óbito foi a peritonite pós-operatória com cinco óbitos, correspondendo 45,5% do total de falecidos.

Tabela 1 – Distribuição das causas de peritonite

Causas	Frequência	%
Abdome Agudo Inflamatório	58	77,33
Abdome Agudo Hemorrágico	1	1,33
Abdome Agudo Obstrutivo	1	1,33
Abdome Agudo Perfurativo	14	18,67
Contaminação Pós Punção	1	1,33
Total	75	100%

Fonte: autoria própria.

Tabela 2 – Distribuição das causas específicas de peritonite

Causas	Frequência	%
Abdome Agudo Inflamatório		
Apendicite grau III	9	12,00
Apendicite grau IV	44	58,67
Apendicite grau V	2	2,67
Colecistite aguda	2	2,67
DIPA	1	1,33
Abdome Agudo Hemorrágico		
Cisto ovariano roto	1	1,33
Abdome Agudo Obstrutivo		
Neoplasia	1	1,33
Abdome Agudo Perfurativo		
Diverticulite perfurada	1	1,33
Pós-operatório	8	10,67
Ruptura de bexiga	1	1,33

Úlcera perfurada	3	4,00
Trauma	1	1,33
Contaminação Pós Punção		
Diálise Peritoneal	1	1,33
Total	75	100,00

Fonte: autoria própria.

A duração pré-operatória foi maior do que 24 horas em 61 casos (81,30%). O exsudato purulento foi o mais frequente, correspondendo a 58 casos (77,30%). A extensão da peritonite, comumente encontrada neste estudo, foi a difusa com

48 casos (64,00%). Em apenas nove casos (12%), a peritonite foi de origem não colônica. Em relação à disfunção orgânica, obteve-se 31 casos (41,33%) e apenas sete casos (9,30%) de pacientes onco 26 conforme Tabela 3.

Tabela 3- Distribuição das variáveis do IPM entre pacientes que faleceram e sobreviveram.

Fator de Risco	Total (n = 75)	Total (%)	Alta (%)	Óbito (%)	p
Idade > 50 anos	22	29,33	59,1	40,9	0,000
Sexo Feminino	33	44	81,8	18,2	0,520
Disfunção de Órgãos	31	41,33	35,5	64,5	0,000
Malignidade	7	9,30	14,3	85,7	0,000
Duração > 24h	61	81,30	83,6	16,4	0,678
Origem não colônica	9	12,00	66,7	33,3	0,121
Peritonite difusa	48	64,00	79,2	20,8	0,085
Exsudato					
Claro	1	1,30	100	0	
Purulento	58	77,30	84,5	15,5	0,876
Fecal	16	21,30	87,5	12,5	

Fonte: autoria própria.

Comparando as variáveis do IPM nos dois grupos (sobreviventes e falecidos) constatou-se que idade maior do que 50 anos, presença de malignidade e pacientes com disfunção de órgãos tiveram significância estatística, com $P < 0,05$.

O IPM variou entre os 75 pacientes de 4 a 41 pontos, com média de 21,2 pontos,

mediana de 21. No entanto, entre os 11 (14,67%) pacientes que foram a óbito o escore variou de 23 a 41, com média de 32,8, mediana de 33. Entre os 64 (85,33%) pacientes que sobreviveram o IPM variou de 4 a 39, com média de 19,2 e mediana 19 (Tabela 4 e Gráfico 2).

Tabela 4- Variação do IPM em relação a situação (alta ou óbito)

	Escore					Total (n= 75)	27
	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão		
Alta	4,0	39,0	19,2	19,0	8,2	64	
Óbito	23,0	41,0	32,8	33,0	5,6	11	

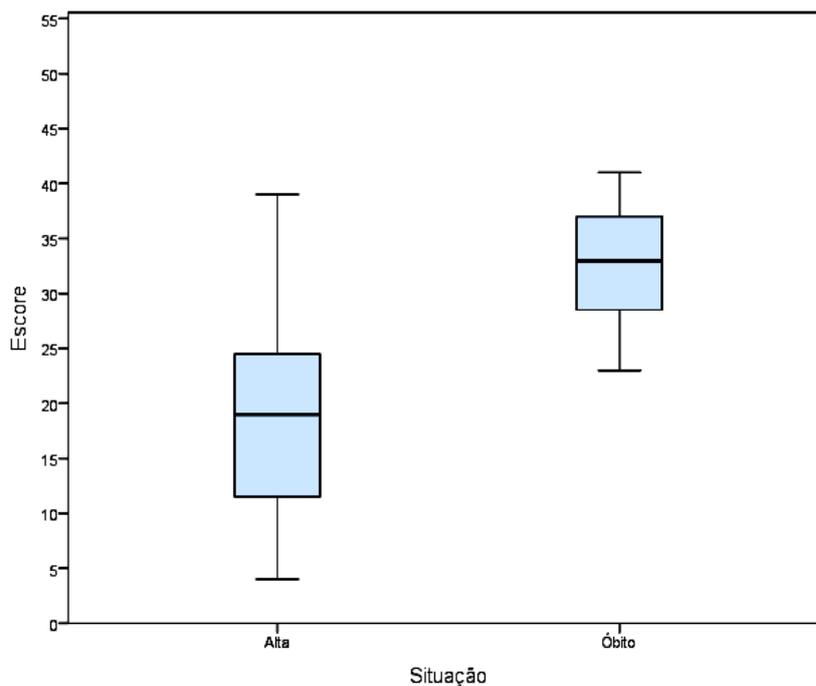


Gráfico 2- Mediana do IPM em relação a situação (alta ou óbito) através do Teste não paramétrico de Mann-Whitney, que mostrou significância estatística com $p = 0,000$.

Fonte: Autoria própria.

Observou-se que a média do tempo de internação hospitalar, dentre todos os pacientes, foi de aproximadamente 12 dias, sendo o tempo mínimo de permanência de 2 dias e o máximo de 68 dias. De acordo

com a Correlação não paramétrica de Spearman, obteve-se uma associação positiva e fraca com coeficiente de 0,281 e valor de $p = 0,015$ indicando correlação significativa, porém não linear, Gráfico 3.

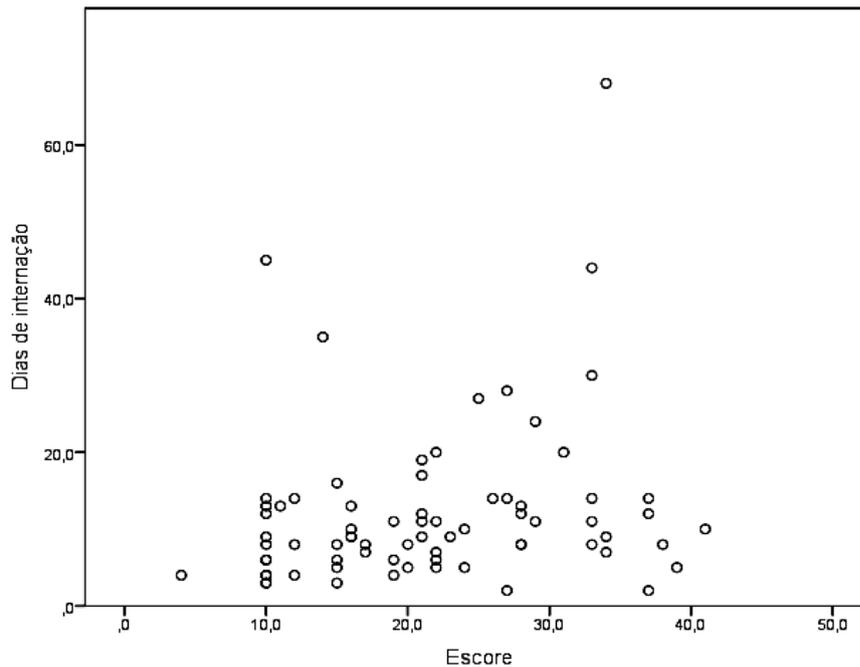


Gráfico 3 - Dispersão de dias de internação em relação ao IPM através da Correlação não paramétrica de Spearman, que mostrou significância estatística com $p = 0,015$.

Fonte: Autoria própria.

O desfecho concorda com o escore (< 27 e ≥ 27) de maneira regular, o valor do índice de Kappa é de 0,464, significativamente maior do que zero, (valor- $p = 0,000$). Obteve-se o ponto de corte de 27 pontos através da avaliação do Índice Kappa de concordância. Por meio desse melhor ponto de corte encontrado, foram calculados: sensibilidade de 90,90% e

especificidade de 78,13% através da curva ROC (Gráfico 4). O Valor Preditivo Positivo do IPM foi 71,40%, ou seja, esta é a probabilidade de um indivíduo avaliado com escore ≥ 27 apresentar situação de óbito. Já o Valor Preditivo Negativo de 98,00%, ou seja, probabilidade de um indivíduo com escore < 27 ter alta é de 98,00%.

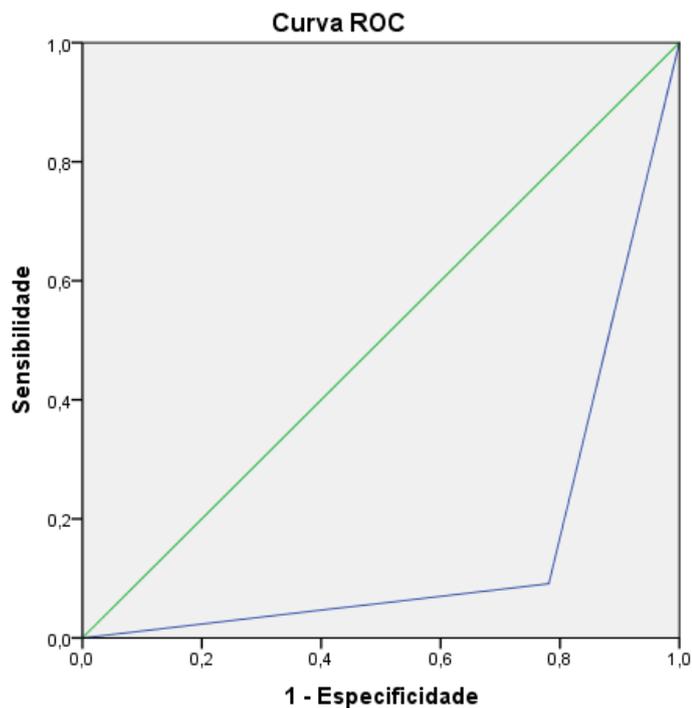


Gráfico 4 - Sensibilidade e Especificidade do IPM
 Fonte: Autoria própria.

O percentual de mortalidade dos pacientes com escore abaixo de 27 foi de 9,10% e de pacientes com escore ≥ 27 foi de 90,90% (Tabela 5 e Gráfico 5).

Tabela 5 - Distribuição dos Escores do IPM em relação a situação (alta ou óbito)

Escore	Situação		Total	
	Alta	Óbito		
< 27	n	50	1	51
	%	78,1%	9,1%	68,0%
≥ 27	n	14	10	24
	%	21,9%	90,9%	32,0%
Total	n	64	11	75
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Fonte: autoria própria.

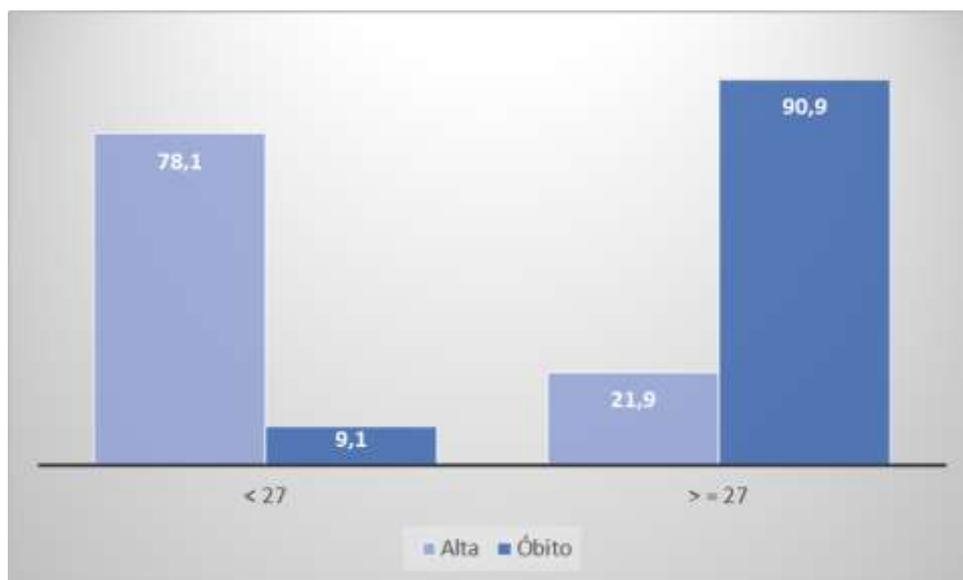


Gráfico 5 - Distribuição dos Escores do IPM em relação a situação (alta ou óbito)

Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

Estudos multicêntricos confirmaram que a mortalidade intra-hospitalar de peritonite continua a ser elevada, a cerca de 19,5%⁷ apesar de alguns estudos atingirem 60%.^{8,9,10}

Vários fatores influenciam o prognóstico e o desfecho de peritonite, variando possivelmente de uma doença específica a fatores relacionados ao paciente e às intervenções terapêuticas. O desfecho, na maioria desses pacientes é, portanto, difícil de se prever.

A classificação precoce da gravidade da peritonite pode ajudar a decidir conduta cirúrgica e médica. Por isso, são necessários sistemas de pontuação, como o Índice de Peritonite de Mannheim, para auxiliar na estratificação de risco e na avaliação de novas modalidades de diagnóstico e de avanços terapêuticos, bem como na comparação dos resultados do tratamento de diferentes clínicas.

Ao avaliar todos os fatores de risco entre os pacientes com peritonite no HSCMV de 2010 a 2015, foi possível traçar um perfil

que indica maior mortalidade. Observando o fator de risco idade, foi calculado que a idade média entre os falecidos deste estudo foi de aproximadamente 64 anos. Esse resultado foi concordante com a média de 60 anos de outros estudos.^{11,12}

O IPM deste estudo, para os pacientes que sobreviveram, variou de 4 a 39 pontos, com média de 19,2 sendo superior à média de estudos anteriores.^{2,11,12} Apresentou-se, porém, equivalente a outra referência.⁹ Analisando este trabalho com outras literaturas,^{2,9,11,12} foi observada semelhança nos valores de IPM dos pacientes que foram a óbito. Constatou-se neste estudo que esses valores variaram de 23 a 41 pontos, com média de 32,8 pontos. Ao analisar o percentual de mortalidade dos estudos, este apresentou 14,67% de mortalidade, assemelhando-se à taxa de 11,70% encontrada em outro artigo.¹¹ Contudo, mostrou-se divergente de outros, já que esses estudos^{9,10} utilizaram amostras com perfil de maior risco para mortalidade, selecionando pacientes oncológicos e de Unidade de Terapia Intensiva, respectivamente.

Idade maior do que 50 anos, presença de malignidade e disfunção de órgãos tiveram significância estatística, todos com $p = 0,000$. Dos que morreram, 81,8% apresentavam idade > 50 anos com percentual de mortalidade de 40,9%. Sendo assim, a mortalidade foi proporcional ao aumento da idade.

Em relação à malignidade e mortalidade, também foi constatada a significância estatística. De 11 óbitos deste estudo, 54,5% eram pacientes oncológicos. Essa relação já havia sido encontrada em outros trabalhos.^{2,12}

A presença de disfunção de órgãos aumenta o risco de morte nos pacientes com peritonite ($p = 0,000$), pois neste estudo todos os pacientes que foram a óbito apresentavam disfunção de órgãos. Este resultado é semelhante ao que se encontrou em outras literaturas.^{2,12,10}

A mortalidade não foi afetada pelo sexo e duração de peritonite maior do que 24h. Todos os pacientes que faleceram tiveram duração da doença maior do que 24h, o mesmo foi encontrado em outras pesquisas.^{2,12}

O risco de morte em pacientes com peritonite de origem não colônica é maior do que naqueles pacientes com origem colônica, como encontrado em outra referência.² A origem não colônica é fator de risco do IPM. Todavia, neste trabalho essa relação não foi provada, assim como em outros estudos anteriores.^{10,12}

Observou-se que 48 pacientes tiveram peritonite difusa, sendo que desse total 10 foram a óbito e 38 receberam alta. Contudo, de todos os 11 óbitos 90,9% apresentava a peritonite difusa. Entretanto, não houve diferença significativa encontrada entre extensão e mortalidade, assim como em outro artigo.² Em contrapartida, outros estudos^{10,12} apresentaram relação significativa.

Neste trabalho, 77,30% dos pacientes apresentaram exsudato purulento, sendo que esse tipo de exsudato foi encontrado em 81,8% dos que faleceram. Esse perfil também foi visto em outras pesquisas.^{2,10}

O tempo médio de internação para pacientes que obtiveram alta foi de aproximadamente 11 dias, para os que faleceram foi de aproximadamente 14 dias, valor que discordou de outro estudo que analisou apenas casos de pacientes na terapia intensiva.⁹ O valor médio total foi de aproximadamente 12 dias. Houve significância estatística entre dias de internação e escore, em conformidade com outra literatura.⁹ Após análise do Gráfico 2, notou-se que essa associação não foi linear, porém positiva. Provavelmente, quanto maior o escore, maior a gravidade do paciente, havendo mais chances de ele ir a óbito, de permanecer menos dias internado ou, ainda, de ficar mais dias internado devido a complicações.

Após cruzar os dados para cada pontuação do escore, constatou-se que dos pacientes que morreram, 90,90% obtiveram pontuação maior ou igual a 27 para o IPM. Dos que não morreram, apenas 21,90% apresentaram essa pontuação. Logo, pode-se inferir que o ponto de corte para prever mortalidade com IPM, baseado no perfil dos pacientes atendidos no HSCMV, no período de 2010 a 2015 é de 27 pontos. A sensibilidade para a mortalidade é de 90,90% e a especificidade é de 78,13%, similar à encontrada em outra pesquisa,² que apresentou sensibilidade de 95,90% e especificidade de 80%. Em literatura de referência⁷ encontrou-se sensibilidade de 86,00%, especificidade de 74% e acurácia de 76%. Já no estudo¹⁰ realizado no Instituto Nacional do Câncer (INCA) o ponto de corte encontrado foi 21, que avaliou os pacientes oncológicos cujo risco de mortalidade é mais elevado e sua sensibilidade foi de 87,30% e a especificidade de 41,20%.

O ponto de corte 27, apresentado neste estudo, evidenciou uma significância estatística. Por isso, recomenda-se a sua utilização para avaliação de prognóstico em pacientes do HSCM.

CONCLUSÃO

Do que foi exposto, julga-se poder concluir que as principais causas de peritonite foram de origem não-colônica. Notou-se que o diagnóstico específico mais frequente nos pacientes do HSCMV foi apendicite aguda, porém não foi o principal fator de óbito. O principal fator de óbito foi a peritonite pós-operatória. Dos fatores de risco avaliados, a idade maior do que 50 anos, a disfunção de órgãos e a presença de malignidade apresentaram significância estatística. Em relação ao tempo de internação, houve correlação positiva e não linear com o escore dos pacientes, o que o torna um fator de risco, porém não há relação diretamente proporcional ao

escore. Foi possível, ainda, indicar um percentual de mortalidade por peritonite, no HSCMV, condizente com outras literaturas.

Dos óbitos constatados, a maioria expressiva apresentou IPM ≥ 27 pontos, desfecho em conformidade com outras literaturas, o que indica que o IPM foi eficiente em estimar o risco de morte e em realizar a categorização de pacientes em grupos de risco. Essa estratificação auxilia na determinação de um prognóstico, na seleção de pacientes para cuidados intensivos e na definição do risco operatório, contribuindo assim na escolha da natureza do procedimento operatório, como por exemplo, controle de danos ou procedimento definitivo.

Logo, quando alcançada essa faixa de pontuação, deve-se instituir uma abordagem mais agressiva e rápida, observar possíveis complicações e adotar uma conduta individualizada e precisa.

REFERÊNCIAS

1. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg.* 1996; 224(1): 10-8.
2. Melgarejo EB, Castro MR, Luque GB, Trujillo NN. Valor Predictivo de Mortalidad del Indice de Peritonitis de Mannheim. *Rev Gastroenterol.* 2010; 30(3):219-23.
3. Neri A, Marrelli D, Scheiterle M, Di Mare G, Sforza S, Roviello F. Re-evaluation of Mannheim prognostic index in perforative peritonitis: Prognostic role of advanced age. A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;13:54-9.
4. Nag DS. Assessing the risk: Scoring systems for outcome prediction in emergency laparotomies. *Biomedicine.* 2015; 5(4):7-16.
5. Muralidhar VA, Madhu CP, Sudhir S, Madhu S. Efficacy of Mannheim Peritonitis Index (MPI) Score in Patients with Secondary Peritonitis. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(12):1-3.
6. Basnet RB, Sharma VK. Evaluation of predictive power of Mannheim Peritonitis Index. *Postgrad Med J.* 2010; 10(2):10-13.
7. Biling A, Frolich D, Schildberg F. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. *Br J Surg.* 1994; 81:209-13.

8. Burger JA, Schöffel U, Sach M, Jacobs E, Kownatzki E, Von Specht BU, *et al.* Effects of peritonitis exudates on chemotaxis and phagocytosis of human neutrophils. *Eur J Surg.* 1995; 161(9):647-53.
9. Rodriguez H, García RP, Morales MP, Brambila VR, García VC. Factores pronósticos asociados a mortalidad en pacientes com sepsis intrabdominal tratados em la unidad de terapia intensiva. *Cir Ciruj.* 1999; 67(6):205-7.
10. Correia MM, Thuler LCS, Vidal EM, Schanaider A. Prediction of death using the Mannheim Peritonitis Index in oncologic patients. *Rev Bras de Cancerol.* 2001; 47(1):63-68.
11. Teleanu G, Iordache F, Beuran M. The Predictive Value of Mannheim Score in Patients with colon related peritonitis. *Acta Medica Marisiensis.* 2012; 58(3):175-177.
12. Bracho-Riquelme RL, Melero-Vela A, Torres-RamírezA. Mannheim Peritonitis Index Validation study at the Hospital General de Durango (Mexico). *Cir Ciruj.* 2002; 70(4):217-25.

Conflito de interesse: Não há.

ANEXOS

ANEXO A – Sistema de escore utilizado para o cálculo do Índice de Peritonite de Mannheim (IPM)

FATORES	ADVERSOS	PONTOS	FAVORÁVEIS	PONTOS
Idade	>50	5	<50	0
Sexo	feminino	5	masculino	0
Disfunção orgânica*	presente	7	ausente	0
Malignidade	presente	4	ausente	0
Tempo de evolução	> 24 horas	4	< 24 horas	0
Origem	não colônica	4	colônica	0
Extensão da peritonite	generalizada	6	localizada	0
Exsudato peritoneal	fecalóide	12	claro	0
	purulento	6		

Fonte: Correia, 2001.

DISFUNÇÃO ORGÂNICA*

RIM	Creatinina > 177umol/L Ureia > 167mmol/L Oligúria < 20mL/h
PULMÃO	PO2<50mmHg PCO2<mmHg
CHOQUE	Hipodinâmico ou Hiperdinâmico
OBSTRUÇÃO INTESTINAL	Paralisia > 24 horas ou obstrução mecânica completa

ANEXO B – Ficha utilizada para a coleta de dados dos pacientes selecionados no estudo

Paciente	Idade	Sexo	Cr	Ur	Oligúria	pO ₂	pCO ₂	Choque

Obstrução intestinal	Oncológico	< 24h	Origem não colônica	Extensão	Exsudato 1 claro 2 purulento 3 fecal	Situação 1- alta 2- óbito	Data de entrada	Data de saída

Não há imagens enviadas pelo autor.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**
INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS DO AGULHAMENTO SECO EM ADULTOS COM
DOR LOMBAR CRÔNICA**

Therapeutic Benefits of dry needling in adult patients with chronic low back pain

Luana Moraes Leal¹, Jeanne Florence Soares Santos², Monique Almeida Fernandes³,
Pitiguara de Freitas Coelho⁴, Francisco Rodrigues Brioschi⁵.

1, 2, 3, 4 Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM) - (Fisioterapeuta).

5 Universidade de Vila Velha (UVV) - (Fisioterapeuta).

Data de submissão: 29/11/2016; Data de aprovação: 15/09/2017.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Luana Moraes Leal

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: luanaleall@hotmail.com

Palavras-chave

Adiponectina;
Obesidade;
Polimorfismo de
Nucleotídeo Único;
Doenças Cardiovasculares.

Resumo

Para verificar se o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) rs2241766 (+45T>G) no gene da adiponectina (ADIPOQ), está associado à presença de doenças cardiovasculares (DCVs) em pacientes acima do peso, foi realizado um levantamento das DCVs em pacientes com excesso de peso (IMC \geq 25 Kg/m²), do banco de dados clínicos do laboratório de Genética Molecular da EMESCAM. O DNA genômico foi extraído do sangue periférico, amplificado pela técnica de Reação em cadeia da Polimerase, seguido de digestão com enzima e eletroforese em gel de poliacrilamida e coloração. As frequências genotípicas e alélicas foram comparadas pelo teste qui-quadrado, com valor p G do gene ADIPOQ em pacientes com excesso de peso, em nenhum dos modelos genéticos de

herança. Contudo, a presença de história familiar teve associação significativa com a gravidade da manifestação das DCVs.

INTRODUÇÃO

É essencial a sensação de dor para a sobrevivência, pois é o primeiro indicador de qualquer lesão tecidual⁵. Por volta das décadas de 50 e 60, os conceitos sobre dor sofreram profundas modificações¹⁴, transformando-se de um simples sinal neurofisiológico para um fenômeno psicofisiológico. Esta mudança aconteceu devido a novos estudos, demonstrando que a gravidade da dor pode estar ligada a sintomas fisiológicos específicos, somados ao efeito de uma ou mais variáveis psicológicas⁶, assim como a dor lombar crônica tem sido associada a fatores psicofisiológicos devido a sua duração, afetando a vida social do homem^{3,7}.

A dor lombar, reconhecida pela OMS como uma deficiência, traduz uma desvantagem que limita ou impede o desempenho pleno de atividades físicas¹¹. É considerada crônica quando tem duração superior a três meses, segundo a “International Association for Study Pain” (IASP)¹⁴.

É importante considerar o perfil do indivíduo com lombalgia crônica, pois a dor lombar crônica não provém de doenças específicas, e sim de um conjunto de elementos. Assim, os componentes psicológicos e sócio demográficos (idade, sexo, renda e escolaridade) têm um papel significativo no surgimento da lombalgia, cooperando para uma boa resposta ao tratamento^{2,7,16}.

É ampla a quantidade de tempo e recursos gastos com os pacientes que apresentam este tipo de morbidade na busca por um tratamento¹³. A fisioterapia é um recurso essencial na reabilitação do paciente com dor lombar crônica e o principal objetivo

do tratamento é o retorno ao trabalho e às atividades diárias. Sendo assim, a restauração funcional deve ser iniciada o mais precocemente possível para minimizar os efeitos da imobilização e para proteger a coluna lombar contra problemas^{3,6}.

Muitos problemas dolorosos, incluindo a dor lombar crônica, são decorrentes de tensões anormais que a fásia suporta, são raramente dores intensas e em geral são suportáveis. No entanto, sua duração, persistência, e suas recidivas frequentes tornam-se rapidamente intoleráveis¹. Nessas áreas de tensão ficam localizados os pontos gatilhos, que são uma fonte comum de dor, e têm sido comumente associados à dor lombar crônica¹⁵. Por isso, o agulhamento seco vem como um recurso essencial no tratamento da dor lombar crônica, pois é estreitamente definido como um procedimento “intramuscular” que envolve o tratamento isolado de “pontos-gatilhos”¹⁰.

O agulhamento seco envolve a inserção de agulhas em áreas do músculo que possuem alterações motoras na tentativa de aliviar a dor, diminuir a tensão muscular, e recuperar a função muscular normal². A técnica do agulhamento seco tem sido associada à estimulação elétrica intramuscular, e é importante ressaltar que essa associação com a eletroestimulação intramuscular permite que a eletroestimulação chegue aos tecidos alvos de forma mais profunda, devido às agulhas utilizadas⁴.

Procurou-se desenvolver este tema pelo aumento de pacientes com dor lombar crônica à procura de um tratamento mais rápido e eficaz. Sendo assim, este estudo trata-se de uma pesquisa aplicada,

descritiva e transversal, realizada em dois momentos com uma revisão bibliográfica e em seguida uma pesquisa de campo através de um estudo de série de casos. Diante disso, procurou-se verificar os benefícios terapêuticos do agulhamento seco em pacientes adultos com dor lombar crônica.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo piloto do tipo ensaio clínico randomizado com avaliador cego, na clínica Escola de Fisioterapia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), no período de junho de 2016 a dezembro de 2016, em uma amostra de conveniência constituída por 10 pacientes. Inicialmente foi aplicado um questionário inicial através de uma entrevista com avaliador cego, que não participou da escolha dos pacientes. Foram incluídos: pacientes com queixas de lombalgia mecânica postural; com dor na região dos músculos iliocostal e no longuíssimo do tórax no período crônico maior que 12 semanas; pacientes de ambos os sexos e os de idade entre 18 a 65 anos, que concordaram em assinar o TCLE. Foram excluídos pacientes que não apresentaram diagnóstico de lombalgia crônica ou que apresentaram diagnóstico de lombociatalgia; pacientes com medo de agulhas intransponíveis; com alergia ao níquel (as agulhas são fabricadas com esse metal), com problemas de coagulação (mesmo se você estiver em terapia anticoagulante, há risco de hemorragia) e pessoas que com nódulos linfáticos retirados (por causa do risco de linfedema).

Os indivíduos que se encaixaram nos critérios de inclusão foram submetidos a um questionário inicial e a uma aplicação de escalas, pelo avaliador cego, através dos seguintes instrumentos: Questionário inicial, Questionário *Roland Morris* e a Escala Visual Analógica de dor – EVA. As entrevistas foram realizadas de forma

individual e as pesquisadoras receberam um treinamento prévio, pelo orientador do estudo, para a aplicação dos instrumentos.

Para traçar o perfil dos pacientes utilizamos um Questionário Inicial, onde foram obtidos dados como: nome, telefone, idade, sexo, estado civil, profissão, história socioeconômica/cultural e hábitos de vida. Este questionário foi aplicado no primeiro dia nos pacientes antecedendo o início do tratamento.

A incapacidade funcional dos pacientes foi verificada através do questionário *Roland-Morris*, instrumento específico que permite avaliar a incapacidade em indivíduos portadores de dor lombar. É um questionário composto por 24 itens relacionados às atividades de vida diária e as perguntas têm uma resposta dicotômica (sim ou não). Seu *score* foi calculado pelo total de perguntas assinaladas, variando de zero à 24, sendo que zero corresponde à ausência de incapacidade e 24 à incapacidade severa. O questionário *Roland Morris* foi aplicado no primeiro e no último dia de tratamento, pelo avaliador cego, e comparamos o *score* inicial com o final.

Para avaliar a dor dos pacientes, foi utilizada a Escala Visual Analógica – EVA, que proporcionou uma medição na aferição da intensidade da dor no paciente. Foi um instrumento importante para verificarmos se o tratamento foi efetivo e para saber quais procedimentos têm surtido melhores resultados, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor. O avaliador questionou o paciente quanto ao seu grau de dor com perguntas como: “Você tem dor? Como você classifica sua dor?”. Foram relatadas observações sobre o que eles falaram. Para quantificar a intensidade da dor do paciente, foi utilizada uma pontuação de 0 a 10, sendo que 0 a 2 dor leve, 3 a 7 dor moderada, 8 a 10 dor intensa e 10 é o nível de dor máxima suportável pelo paciente.

Após a aplicação da escala e dos questionários, os pacientes foram divididos em dois grupos de forma aleatória, com seleção por meio de envelopes numerados de 1 a 10, sendo grupo A (5 pacientes) submetido ao protocolo envolvendo o agulhamento seco e grupo B (5 pacientes), que realizou a terapia de liberação miofascial manual. O tratamento foi executado em ambiente reservado, por haver exposição do tórax do paciente.

No Protocolo de tratamento grupo A os pacientes foram submetidos à aplicação da técnica do agulhamento seco dos músculos iliocostal e longuíssimo do tórax de forma bilateral em pontos gatilhos, utilizando agulhas (DONGBANG®) de 0,3 x 0,6 mm. Após a localização de um ponto gatilho ativo, a pele sobreposta foi limpa com álcool 70%, e a agulha foi subsequentemente inserida, penetrando a pele e o músculo até a uma profundidade de aproximadamente 20 e 25 mm no ponto gatilho. A posição do paciente era sempre em decúbito ventral. Uma vez inserida no ponto gatilho, a agulha foi movida em múltiplas direções até a primeira resposta de contração local ter sido obtida. As agulhas foram acopladas à eletroestimulação através do aparelho SIKURO® com frequência de 4HZ, dosado em intensidade de acordo com a percepção do paciente, durante 10 minutos. Os pacientes foram aconselhados a relatar dor ou qualquer aumento dos seus sintomas após a intervenção. Subsequente à aplicação da técnica, as agulhas, logo que retiradas do paciente, foram descartadas no Descarpack, um seguro e resistente coletor de materiais perfuro cortantes, garantindo a total proteção contra perfurações e vazamentos de fluidos contaminados. Em seguida, foi realizado calor profundo com micro-ondas na região lombar, por 10 minutos, com uma frequência de 60%. A frequência de tratamento desses pacientes foi de duas vezes na semana, no período matutino, durante quatro semanas, com

duração de 30 minutos, sendo realizada por 2 terapeutas.

No Protocolo de tratamento do grupo B, os pacientes foram submetidos à aplicação da técnica de liberação miofascial manual na região dos músculos iliocostal e longuíssimo do tórax de forma bilateral durante 10 minutos. Em seguida, também foi realizado calor profundo com micro-ondas na região lombar, por 10 minutos com uma frequência de 60%. A frequência de tratamento desses pacientes foi de duas vezes na semana no período matutino, durante quatro semanas juntamente com o grupo A, com duração de 30 minutos, sendo realizada por 2 terapeutas.

A análise descritiva dos dados coletados foi realizada considerando frequências e percentual para as variáveis qualitativas e medidas de resumo de dados como média, mediana e desvio padrão para as variáveis quantitativas. Utilizou-se o teste Wilcoxon para verificar a associação entre EVA inicial e final e *Roland Morris* inicial e final comparado de forma intragrupo e entre os grupos de liberação miofascial e agulhamento seco. O teste Mann-Whitney foi utilizado para a comparação da idade nos dois grupos. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando o valor era $p < 0,05$. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética (CEP) da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), sob o número do parecer 1.612.115 no dia 28 de junho de 2016.

RESULTADOS

A amostra deste estudo foi constituída por 10 pacientes da clínica escola de fisioterapia da EMESCAM, onde 6 eram do sexo feminino (60 %) e 4 do sexo masculino (40%), com idade média de $44,90 \pm 12,26$ anos.

Tabela 1. Média de idade e distribuição de sexo entre os grupos de pacientes tratados com Agulhamento seco e Liberação Miofascial Manual

Idade	44,90 ± 12,26
Sexo	6(F) / 4(M)

Os dados iniciais de dor não apresentaram valores diferentes, o que demonstra que os grupos apresentavam mesmo índice de dor no início do estudo. Quando comparado de forma intragrupo, verificamos que houve

melhora no indicador avaliado na escala visual analógica (EVA) antes e após o estudo apenas no grupo tratado com o agulhamento seco, de acordo com a tabela 2.

Tabela 2 – Média da Escala Visual Analógica inicial e final entre os grupos de pacientes tratados com Agulhamento Seco e Liberação Miofascial Manual.

	Grupo Agulhamento Seco	Valor p	Grupo Liberação Miofascial	Valor p
Eva Inicial	8±0	*0,041	7±2	0,888
Eva Final	6±1		7±0	

*p<0,05 considerado significativo no Teste Wilcoxon

Os dados iniciais da avaliação de incapacidade dos pacientes não apresentaram valores diferentes, o que demonstra que os grupos apresentavam o mesmo índice de incapacidade no início do

estudo. Quando comparado de forma intragrupo, verificamos que não houve melhora no indicador avaliado no Questionário Roland Morris antes e após o estudo, de acordo com a tabela 3.

Tabela 3 – Média do Questionário Roland Morris inicial e final entre os grupos de pacientes tratados com Agulhamento Seco e Liberação Miofascial Manual.

	Grupo Agulhamento Seco	Valor p	Grupo Liberação Miofascial	Valor p
Roland Inicial	14±5	0,068	14±4	0,465
Roland Final	10±4		11±7	

*p<0,05 considerado significativo no Teste Wilcoxon.

DISCUSSÃO

Mulheres apresentam maior prevalência de lombalgia crônica do que os homens, devido a particularidades anátomo-funcionais somadas a outros aspectos que potencializam este risco^{16,8,11}. Esses dados corroboram com os encontrados 40 estudo, onde verificamos uma frequência de 60%. Isso pode ser explicado devido às alterações degenerativas e sobrecargas no trabalho¹⁶. Em relação à idade, verificou-se uma maior frequência de indivíduos na faixa etária acima de 40 anos, semelhante ao estudo de Masiero et al.⁸ onde a média de idade foi de 48,1 anos.

Estudos anteriores investigaram o efeito do agulhamento seco em pacientes com dor lombar e mostraram que é possível que agulhamento seco seja eficaz em alguns pacientes^{2,9}. Nossos resultados mostraram que houve melhora significativa em pacientes com lombalgia crônica no indicador avaliado na escala visual analógica (EVA) antes e após o estudo apenas no grupo de agulhamento seco em um curto período de tratamento. Os resultados do presente estudo são condizentes com os dados encontrados em estudo realizado por Kietris et al.¹⁴ que em 4 semanas de tratamento o agulhamento seco teve um forte efeito positivo quando comparado a outros tratamentos. O grupo controle de Liberação Miofascial Manual não apresentou diferença na escala visual analógica (EVA) antes e após os estudos.

Quando relacionado com a função, não houve diferença significativa tanto no grupo de agulhamento seco, quanto no grupo de terapia com liberação miofascial manual. Porém, houve uma tendência de melhor resultado no grupo de agulhamento seco com o valor-p chegando próximo à significância, comparado ao grupo controle. Esses dados vão de acordo com os resultados encontrados em um estudo realizado por RAYNEI.C. E, et al.⁴, onde os pacientes foram capazes de retomar sua funcionalidade e retornar as suas atividades recreativas e profissionais, após a terapia de agulhamento seco, sem apresentar dor.

CONCLUSÃO

Houve melhora na dor nos pacientes tratados com agulhamento seco;

Mesmo não sendo significantes, os dados encontrados tenderam a uma relevância clínica de melhora significativa quanto aos aspectos de incapacidade funcional em favor do agulhamento seco;

Embora sejam necessários estudos, com amostra maior e mais aprofundados sobre os benefícios terapêuticos do agulhamento seco, é plausível que essa técnica proporciona uma redução considerável da dor nos pacientes com dor lombar crônica sobressaindo a técnica de terapia de liberação miofascial manual.

REFERÊNCIAS

1. BIENFAIT, M. "Fáscias e Pompages Estudo e tratamento do esqueleto fibro" 21ª ed. São Paulo: Summus, 1999.
2. KOPPENHAVER.S.L.et al."Baseline Examination Factors Associated With Clinical Improvement After Dry Needling in Individuals With Low Back Pain: Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy" - Journal Of Orthopaedic & Sports Physical Therapy - v.45, n.8, p. 604-612 – Agost. 2015.

3. BRIGANÓ, J. U; MACEDO, C. S. G; “Terapia Manual e Cinesioterapia na Dor, incapacidade e qualidade de vida de Indivíduos com Lombalgia” – Rev. Espaço para Saúde – v.10, n 2, p. 1-6 – Londrina, jun. 2009.
4. RAINEY.C.E. et al. “The use of trigger point dry needling and intramuscular electrical stimulation for a subject with chronic low back pain: a case report”- The International Journal of Sports Physical Therapy – v.8, n 2, p. 145-161 – Abril, 2013.
5. SILVA.J.A; FILHO.N.P.R; “A dor como um problema psicofísico” - Revista Dor. v.12, n.2, p.138-5 - São Paulo, abr/jun, 2011.
6. IMAMURA, S. T; KAZYAMA, H. H. S; IMAMURA.M. “Lombalgia”. Rev. Med. -v. 80 (ed. esp. pt.2), p 90-375 - São Paulo, 2001.
7. HOFFMANN.M. “A Prevalência de Doenças Lombares em Pacientes de Terceira Idade na Cidade de Concórdia” – Rev. Ágora: R. Divulg. Cient – v. 17, n. 1, p.62-70 – Santa Catarina, 2010.
8. MASIERO.D. et al. “Evaluation of pain level and function on low back pain patients treated with Back School program” - Rev. Acta Fisiatrica - v.12, n.1, p.11-14, 2005.
9. KALICHMAN.L.et al. “Dry Needling in the management of musculoskeletal pain” – Journal American Board of Family Medicine – v.23, n.5, p. 640-646 – set\ out, 2010.
10. DUNNING.J. et al. “Dry needling: a literature review with implications for clinical practice guidelines” Rev Physical Therapy - v.19, n 4, p. 252-265 – AL, USA - ago, 2014.
11. KRELING.M.C.G.D; PIMENTA.C.A.M; CRUZ.D.A.L.M. “Prevalência de dor crônica em adultos” - Revista Brasileira de Enfermagem – v. 59, n. 4, p. 509-13 - jul/ago, 2006.
12. SANTOS.L.S; MASCARENHASC.H.M; “Avaliação da dor e da capacidade funcional em indivíduos com lombalgia crônica” - Rev. O *Journal of the Health Sciences Institute (JHSI)* - v.29, n.3, p.205-208 – Jequié,BA, 2011.
13. JUNIOR.M; GOLDENFUM.M.A; SIENA.C.“Lombalgia Ocupacional” – Rev. Da Associação Médica Brasileira – v.56, n.5, p.583-589, 2010.
14. PIMENTA.C. A.M; KOIZUMI.M. S; TEIXEIRA.M.J. “Dor Crônica E Depressão: Estudo Em 92 Doentes” - Rev. Esc. Enf. - v.34, n.1, p. 76-83 - março, 2000.
15. KIETRIS.D.Met al. “Effectiveness of Dry Needling for Upper-Quarter Myofascial Pain: A Systematic Review and Meta-analysis” - Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy – v.43, n.9, p.620-634, set. 2013.
16. SILVA.M. C; FASSA.A. G; VALLE.N.C.J. “Dor lombar crônica em uma população adulta do Sul do Brasil: prevalência e fatores associados” - Caderno de Saúde Pública – v.20, n.2, p.377-385 - Rio de Janeiro, mar/abr. 2004.
17. WiBELINGER.L.M; et al. “Abordagem Fisioterápica Da Dor Lombar Crônica No Idoso”- Rev. Brasileira de Ciências da Saúde – v.8, n.25, p. 56-51 - jul/set, 2010.

Não foram enviadas imagens pelo autor.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**
INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

INFLUÊNCIA DA LESÃO MEDULAR E TEMPO DE CADEIRA DE RODAS NA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA E TOSSE

Influence of medular injury and wheelchair time in respiratory and tosse muscle force.

Taynara Ribeiro Batalha¹, Morghana Ferreria Ambrosim², Roberta Ribeiro Batista³, Christine Lourenço⁴.

1, 2 Fisioterapeuta (Graduada na EMESCAM)

3 Fisioterapeuta (Coordenadora e professora – Mestrado em Fisioterapia - EMESCAM)

4 Fisioterapeuta – Professora PhD de Fisioterapia – EMESCAM)

Data de submissão: 23/09/2017; Data de aprovação: 10/01/2018.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Taynara Ribeiro Batalha.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: taynara.rb@gmail.com

Palavras-chave

Traumatismos da Medula;
Espinal;
Pressões Respiratórias
Máximas;
Tosse.

Resumo

Objetivo: Verificar a força muscular respiratória e o pico de fluxo da tosse de pacientes com lesão medular e correlacionar a força muscular e pico de fluxo da tosse com o tempo em uma cadeira de rodas e com o nível e a gravidade da lesão medular. Métodos: Trata-se de um estudo de série de casos, transversal, composto por 23 participantes. Os dados de perfil dos indivíduos foram coletados através de um questionário desenvolvido pelos pesquisadores, a lesão medular foi avaliada pela escala American Spinal Injury Association (ASIA), a força muscular respiratória foi medida por um manovacuômetro e o pico de fluxo da tosse por um Peak Flow. Resultados: Todos os participantes têm fraqueza da musculatura expiratória e os dados sugerem que quanto maior o nível

da lesão maior a fraqueza da musculatura inspiratória. Os pacientes tetraplégicos tiveram uma força muscular inspiratória e tosse reduzidas, quando comparados aos paraplégicos. Além disso, a relação entre o tempo na cadeira de rodas e o pico de fluxo da tosse foi negativa e estatisticamente significativa ($r = -0,45$, $p = 0,01$). Conclusão: Quanto mais alto o nível da lesão medular e o tempo de cadeira de rodas maior o impacto sobre a musculatura respiratória e a eficácia da tosse. Sendo assim, a fisioterapia atua de forma essencial na reabilitação e redução das complicações, com consequente melhoria da qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A ocorrência mundial de lesão medular ao ano é estimada entre nove a cinquenta casos por milhão de habitantes¹⁻³. Segundo Vall et al³, no Brasil existem mais de 130.000 pessoas com lesão medular.

A medula é uma estrutura importante na condução de informações entre a periferia e o encéfalo. Quando ocorre lesão nessa estrutura, pode-se esperar ou observar alterações na sensibilidade, na função motora e na musculatura respiratória, com consequente comprometimento da função pulmonar. Além das alterações respiratórias que podem ser observadas de acordo com o nível medular lesado, o indivíduo geralmente faz uso da cadeira de rodas, que contribui para a manutenção de uma postura desfavorável para a mecânica respiratória⁴⁻⁸.

A extensão das deficiências na capacidade pulmonar vai depender do nível e da extensão da lesão, e das diferentes estruturas do trato respiratório afetadas. Quanto maior a extensão da lesão maior será a redução dos volumes e capacidades pulmonares, e da força da tosse, em consequência da fraqueza dos músculos respiratórios⁹⁻¹².

As complicações respiratórias são as principais causas de morbidade e

mortalidade, tanto na fase aguda quanto na fase crônica da lesão medular, e a expectativa de vida desses indivíduos pode ser reduzida em até 3 vezes, comparada à da população em geral^{5,13,14}.

A fisioterapia assume um papel importante na assistência ao indivíduo com lesão medular e dispõe de recursos que possibilitam promover melhora na função respiratória e, conseqüentemente, redução das complicações e internações, melhorando a qualidade de vida¹⁵. O objetivo foi avaliar a força da musculatura respiratória (PI_{max} e PE_{max}) e o pico de fluxo da tosse (PFT) de indivíduos com lesão medular crônica. Uma vez que os estudos sobre o presente tema são escassos no estado, a ampliação de conhecimento e possíveis evidências científicas podem contribuir para a criação de novas estratégias de acompanhamento desta população.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa observacional e transversal. Caracterizado por um estudo de série de casos, aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), sob o número do parecer 1.310.183, no dia 05

de novembro de 2015. A pesquisa foi realizada em indivíduos que estavam em acompanhamento no Centro de Reabilitação física do Espírito Santo (CREFES), no ano de 2015, com diagnóstico de lesão medular, excluindo aqueles com doença cardiopulmonar associada, traqueostomia, descompensação cardiopulmonar, intervenção cirúrgica ou internação nos últimos três meses, não localizados ou que não concordaram em participar da pesquisa.

Foram coletados dados referentes à idade, sexo, raça, tabagismo, tempo de cadeira de rodas e tempo de lesão, para a caracterização da amostra através de um questionário desenvolvido pelos pesquisadores. A mensuração da força da musculatura inspiratória e expiratória foi realizada por meio da medida da P_{Imax} e P_{E_{max}} respectivamente, com oclusão nasal utilizando um manovacúmetro analógico da marca Comercial Médica[®]. A medida da P_{Imax} foi realizada partindo do volume residual, solicitando que o indivíduo expirasse o máximo possível e, a seguir, inspirasse através do bocal. A P_{E_{max}} foi mensurada a partir da capacidade pulmonar total, solicitando que o indivíduo inspirasse o máximo possível e, a seguir, expirasse através do bocal¹⁶. De acordo com valores de referência na literatura de Souza¹⁷, que utilizam as seguintes fórmulas como base: P_{Imax} = 104 + (0,51x idade) P_{E_{max}} = 170 + (1,03 x idade).

A eficácia da tosse foi medida através pico de fluxo da tosse (PFT), durante a tosse espontânea sem ajuda com oclusão nasal, utilizando um PeakFlowda marca Respirationics[®]. As medidas de força muscular respiratória e a eficácia da tosse foram realizadas na postura sentada e com apoio, feitas três medidas consecutivas e considerado o melhor valor obtido. De acordo com Barros e Medeiros, foi considerada uma tosse ineficaz, valores

menores que 160 litros/minuto, uma dificuldade em eliminar secreções, valores entre 160 e 270litros/minuto e, acima de 270litros/minuto, uma tosse eficaz¹⁸.

A classificação da lesão da medula espinal, quanto ao nível e extensão da lesão, foi determinada pelo exame neurológico, de acordo com os critérios da American SpinalInjury Association (ASIA). A avaliação da função motora foi realizada pela avaliação da força muscular, graduada de 0 a 5, dos músculos-chave. E a avaliação da função sensorial, tátil e dolorosa, através dos 28 dermatômos bilaterais, utilizando um algodão e um alfinete com duas extremidades distintas¹⁹.

Após a avaliação sensitiva e motora, foi determinado o nível da lesão, onde o nível neurológico é a região com presença de sensibilidade bilateralmente e com grau de força muscular igual ou superior a três, bilateralmente. Os participantes, classificados com nível de C4 a C8, foram denominados como tetraplégicos e de T1 a L3, como paraplégicos. Para classificar a extensão da lesão, foi realizado um toque digital na região do esfíncter anal e observada a percepção do toque pelo avaliador e/ou uma contração do esfíncter anal¹⁹.

De acordo com cada variável, foram realizadas análises com média e desvio padrão, mediana (mínimo e máximo) ou frequência e porcentagem. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para verificar a associação do tempo de cadeira de rodas com a força muscular respiratória e pico de fluxo da tosse. Análise de regressão linear simples para verificar a influência do nível da lesão medular para cada uma das variáveis dependentes: pico de fluxo da tosse, pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima. Para comparar as diferentes classificações do pico de fluxo da tosse e da força muscular respiratória entre os indivíduos tetraplégicos e paraplégicos, foi realizado

teste qui-quadrado. Foi adotado um nível de significância de 5% para todas as

análises inferenciais. O programa utilizado foi o “SPSS versão 23”.

RESULTADOS

Dos 30 pacientes selecionados para a pesquisa, quatro não foram localizados e três não concordaram em participar, devido à dificuldade de transporte. Dos 23 indivíduos com lesão medular participantes do estudo, 13 foram classificados como

tetraplégicos e 10 como paraplégicos. Apenas 6 participantes permitiram a avaliação da extensão da lesão e, desses, 3 foram classificados como uma lesão completa - ASIA A e B e 3 como lesão incompleta - ASIA D. (tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização da amostra e dados da força muscular respiratória e tosse dos indivíduos participantes do estudo.

	N = 23
Idade (média ± DP)	32,4 (8,1)
Sexo masculino N (%)	18 (78,3%)
Sexo feminino N (%)	5 (21,7%)
Raça N(%)	
Branco	3 (13%)
Pardo	7 (30,4%)
Negro	13 (55,5%)
Amarelo	0 (0%)
Tabagismo N(%)	
Nunca fumou	16 (66,2%)
Ex-fumante	7 (30,4%)
Fumante	1 (4,3%)
Tempo de cadeira de rodas – mediana (mín, máx)* em meses	102 (1,367)
PFT – mediana (mín, máx)	400 (160, 900)
Ineficaz (<160)	1 (4,3%)
Eficaz/Fraca (160-270)	3 (13%)
Eficaz/Forte (>270)	19 (82,6%)
PEmax real (média ± DP)	97,9 (36,5)
PEmax prevista (média ± DP)	170,9 (0,2)
Plmax real (média ± DP)	- 107,7 (28,58)
Plmax prevista (média ± DP)	- 120,5 (4,1)
Nível da lesão N(%)	
C4-C5	7 (30,4%)
C6-C8	6 (26,1%)
T1-T6	5 (21,7%)
T7-L3	5 (21,7%)
Extensão da lesão N (%)	N=6
A - Completa	2 (8,7%)
B - Completa	1 (4,3%)
C - Completa	0 (0%)
D - Incompleta	3 (13%)

Ao correlacionarmos o tempo de cadeira de rodas com a força muscular respiratória, não encontramos nenhuma associação significativa ($p=0,32$). Observamos uma correlação negativa, moderada e estatisticamente significativa entre o tempo de cadeira de rodas e o pico de fluxo da tosse ($r =0,45$, $p=0,014$), indicando que o pico de fluxo da tosse diminui à medida que aumenta o tempo de cadeira.

Quando comparamos a força muscular entre os diferentes níveis da lesão, tetraplégicos ou paraplégicos, observamos que os tetraplégicos, apresentaram uma média de PImax de $-96,15\text{mmhg}$ (28,4), de PEmax de $87,31\text{mmhg}$ (37,6) e uma mediana do Peak Flow de $390\text{L}/\text{min}$

(160,770). Quanto aos paraplégicos, a média da PImax foi de -119mmhg (26), da PEmax de 110mmhg (30,5) e a mediana do Peak Flow $495\text{L}/\text{min}$ (240, 900). Esses resultados sugerem que os pacientes tetraplégicos tendem a apresentar uma pressão inspiratória máxima e um pico de fluxo da tosse menor do que os pacientes paraplégicos ($p=0,06$ e $p=0,07$ respectivamente).

As análises de regressão linear não apresentaram significância estatística. Porém, o resultado da PImax sugere que à medida que diminui o nível da lesão, a força inspiratória máxima aumenta. No entanto, o mesmo não foi observado para o PFT e para PEmax. (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise de regressão linear para verificar a influência do nível da lesão medular no pico de fluxo da tosse, pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima.

	β	sig
Constante	380,0	
PFT	153,0 L/min	0,73
Constante	-96.15 mmhg	
Pimax	-22.84	0,06
Constante	87,31 mmhg	
Pemax	22.69	0,14

O nível da lesão explica 14% da variância do fluxo da tosse, 16% da pressão inspiratória máxima e 10% da pressão expiratória máxima.

De acordo com a tabela 3, pode-se observar que não há diferença, significativa no PFT, entre as diferentes classificações de nível da lesão. A maioria dos paraplégicos e dos tetraplégicos apresentaram tosse forte e eficaz. Porém, dos 13 participantes tetraplégicos, 84,6% apresentaram a PImax menor que a

prevista, 100% apresentaram valores de PEmax abaixo da prevista. Sessenta por cento dos paraplégicos apresentaram PImax menor que a prevista e 100% apresentaram o PEmax menor que a prevista, apesar de não apresentar significância estatística. (Tabela 4).

Tabela 3 – Comparação entre os tetraplégicos e paraplégicos de acordo com diferentes classificações do Pico de Fluxo da Tosse (PFT).

PFT	Tetraplégicos	Paraplégicos	Total	Testes
≤ 160 L/min				
Sim	1 (7,6%)	0 (0,0%)	1 (4,4%)	x ² =1 p=0,80
Não	12 (92,3%)	10 (100%)	22 (95,6%)	
total	13 (100%)	10 (100%)	23 (100%)	
160 - 270 L/min				
Sim	1 (7,6%)	1 (10%)	3 (13%)	x ² =0,04 p=0,84
Não	12 (92,3%)	9 (90%)	20 (87%)	
total	13 (100%)	10 (100%)	23 (100%)	
>270 L/min				
Sim	11 (84,6%)	9 (90%)	19 (82,6%)	x ² =0,67 p=0,41
Não	2 (15,4%)	1 (10%)	4 (17,4%)	
total	13 (100%)	10 (100%)	23 (100%)	

Tabela 4 – Comparação entre os tetraplégicos e os paraplégicos com valores maiores ou menores que o valor ideal da pressão inspiratória mínima e máxima.

	Tetraplégicos	Paraplégicos	Total	Testes
Plmax				
>que o previsto	2 (15,4%)	4 (40%)	6 (26,1%)	x ² =1,77 p=0,18
<que o previsto	11 (84,6%)	6 (60%)	17 (73,9%)	
total	13 (100%)	10 (100%)	23 (100%)	
PEmax				
>que o previsto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	x ² =0,04 p=0,84
<que o previsto	13 (100%)	10 (100%)	23 (100%)	
total	13 (100%)	10 (100%)	23 (100%)	

DISCUSSÃO

No presente estudo, os resultados indicam que o PFT diminui à medida que aumenta o tempo de cadeira de rodas e sugerem que os pacientes tetraplégicos tendem a apresentar uma P_{Imax} e um PFT menor do que os pacientes paraplégicos. Dessa forma, quanto mais baixa a lesão maior a força muscular inspiratória. Quanto à força muscular expiratória, 100% dos indivíduos tetraplégicos e paraplégicos apresentaram a P_{E_{max}} menor que a prevista.

A literatura mostra que as lesões medulares ocorrem, em sua maioria, nos homens em idade produtiva de 18 a 35 anos^{2,20,21}. Assim, como no presente estudo, dos 23 participantes com lesão medular, 78,3%, são do sexo masculino com média de idade de 32,4 (8,1) anos.

Estudos indicam que, após a lesão na medula espinal, há um aumento na taxa de mortalidade devido à perda de ativação da musculatura respiratória inervada por seguimentos da medula espinhal abaixo da lesão, e conseqüente diminuição da força da musculatura inspiratória e expiratória^{22,23}. Concordando com esses resultados, este estudo demonstrou que todos apresentaram redução da força muscular inspiratória e expiratória, sendo que dos 23 participantes, 17 apresentaram P_{Imax} abaixo do previsto e todos apresentaram valores de P_{E_{max}} abaixo do previsto.

Também foi identificado neste estudo, que 84,6% dos pacientes tetraplégicos apresentaram P_{Imax} abaixo do esperado, enquanto que 60% dos paraplégicos apresentaram redução P_{Imax}, corroborando os estudos de Schilero et al e Barros; Medeiros^{8,16}, que mostram que quanto mais alto o nível da lesão maior o comprometimento da musculatura respiratória. Em relação à musculatura expiratória, todos os tetraplégicos e paraplégicos apresentaram valores abaixo

do esperado, indicando fraqueza da musculatura expiratória.

De acordo com Fonseca, Machado e Ferraz²⁴, a tosse envolve quatro fases e, para ser eficaz, é fundamental que todas as estruturas responsáveis por ela estejam íntegras, principalmente a musculatura respiratória. A fraqueza dessa musculatura compromete a mecânica respiratória, de forma que, na inspiração, os pulmões não expandem até a capacidade máxima e, na expiração, a força não é suficiente para gerar a compressão dos pulmões e eliminar o máximo de ar, comprometendo a eficácia da tosse^{25,26}.

Associado a essa fraqueza da musculatura respiratória, os pacientes com lesão medular utilizam a cadeira de rodas como principal meio de locomoção, resultando em uma posição desfavorável para o diafragma^{7,8,26}. A flexão das pernas empurra os órgãos abdominais superiormente, fazendo com que o diafragma não desça de forma eficiente durante a inspiração, sugerindo uma relação direta entre a força da tosse e o uso de cadeira de rodas^{13,25}, o que corrobora os resultados deste estudo, mostrando que quanto maior o tempo de cadeira de rodas menor o PFT.

No estudo de Cooper et al.¹⁴, além da relação entre uso da cadeira de rodas e a redução do PFT, também foi encontrada uma relação entre a força muscular respiratória e o uso da cadeira de rodas. O que não foi observado no presente estudo.

Assim como o estudo de Boaventura et al.²², este estudo evidenciou força muscular expiratória reduzida em todos os indivíduos, e sugeriu que os tetraplégicos tendem a apresentar P_{Imax} e um PFT menor do que os pacientes paraplégicos.

A fisioterapia neurológica e ortopédica promove adequado treinamento muscular global, estimulação sensorial e proprioceptiva, adaptação nas mudanças de

decúbito e transferências, afim de proporcionar maior estímulo para mobilidade e independência. Por meio da reabilitação respiratória, exercícios e recursos pulmonares específicos contribuem para melhor ventilação pulmonar e eliminação de secreções da árvore traqueobrônquica, prevenindo complicações respiratórias, redução da função pulmonar e internações prolongadas, com consequente melhoria na qualidade de vida¹⁵.

Observamos que esses indivíduos necessitam de acompanhamentos regulares e que, apesar do alto índice de casos de lesão medular existentes no estado, ainda há uma limitação de acesso aos serviços de saúde, devido à falta de conscientização e dificuldades de transporte, o que certamente impactou na redução da amostra do presente estudo. Com isso,

destaca-se a importância das pesquisas científicas, com a finalidade de evidenciar as necessidades dessa população, para que haja inovação e incentivo à elaboração de estratégias para o melhor atendimento.

CONCLUSÃO

A lesão medular pode promover alterações diretas nos valores de força muscular respiratória e pico de fluxo da tosse de acordo com o nível acometido e possíveis repercussões secundárias, devido ao uso da cadeira de rodas. O estudo sugere que todos os indivíduos apresentaram fraqueza muscular expiratória, além disso os tetraplégicos tendem a apresentar uma P_{Imax} e um PFT menor que os paraplégicos. Em relação ao uso de cadeira de rodas, quanto maior o tempo de uso, menor a eficácia da tosse.

REFERÊNCIAS

1. Brito LMO, Chein MBC, Marinho SC, Duarte TB. Epidemiological evaluation of victims of spinal cord injury. *RevColBras Cir.* 2011;38(5):304-9.
2. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Pessoa com Lesão Medular. Brasília (DF) 2013;6-10.
3. Vall J, Costa CMC, Pereira LF, Friesen TT. Application of International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in individuals with spinal cord injury. *ArqNeuropsiquiatr.* 2011;69(3):513-8.
4. Medola FO, Castello GLM, Freitas LNF, Busto RM. Avaliação do alcance funcional de indivíduos com lesão medular espinhal usuários de cadeira de rodas. *Revista Movimenta.* 2009;2(1):12-16.
5. Fecho MB, Pacheco KMB, Kaihama HN, Alves VLR. A repercussão da lesão medular na identidade do sujeito. *Acta Fisiatr.* 2009;16(1):38-42.
6. Darcy AU. Lesão medular traumática. In: Atrice MB, Morrison BS, McDowell SL, Shandalov B. Reabilitação neurológica. Manole Ltda, editor. 4a ed. São Paulo. 2004;p.506-560.
7. Piai FM. Relação entre capacidade vital forçada e o ponto de corte em lesões medulares. Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas. 2007.
8. Schilero GJ, Spungena AM, Bauman WA, Radulovic M, Lesser M. Pulmonary function and spinal cord injury. *Respir Physiol Neurobiol, New York.* 2009;166(3):129-41.

9. Ginis KM, Hicks AL, Latimer AE, Warburton DER, Bourne C, Ditor DS, et al. The development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011;49:1088-96.
10. Baydur A, Rodney HA, Joseph MM. Lung mechanics in individuals with spinal cord injury: effects of injury level and posture. *J Appl Physiol*. 2001;90:405-11.
11. Bernard PL, Préfaut C, Varray A. Influence of lesion level on the cardioventilatory adaptations in paraplegic wheelchair athletes during muscular exercise. *Spinal Cord*. 2000;38:16–25.
12. Cooper RA, Baldini FD, Langbein WE, Robertson RN, Bennett P, Monica IS. Prediction of pulmonary function in wheelchair users. *Paraplegia*. 1993; 31:560-570.
13. Roth EJ, Stenson KW, Powley S, Oken J, Primack S, Nussbaum SB, Berkowitz M. Expiratory Muscle Training in Spinal Cord Injury: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil, Chicago*. 2010;91:357-61.
14. Paleville DGLT, Sayenko DG, Aslanb SC, Folzc RJ, McKayd WB, Ovechkinb AV. Respiratory motor function in seated and supine positions individuals with chronic spinal cord injury. *Respir Physiol Neurobio, New York*. 2014;203:9-14.
15. BerlowitzDJ, Wadsworth B, Ross J. Respiratory problems and management in people with spinal cord injury. *Breathe* 2016; 12: 328–340.
16. Parreira VF, França DC, Zampa CC, Fonseca MM, Tomich GM, Britto RR. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. *Rev. bras. fisioter., São Carlos*, v. 11, n. 5, p. 361-368, set./out. 2007.
17. Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *Jornal de pneumologia: São Paulo*, 2002;28(3):155-165.
18. Barros LS, Medeiros EB. Revisão do Tratamento Fisioterápico na Tosse Ineficaz: Uso da Tosse Mecanicamente Assistida (CoughtAssist). *Fisio. Brasil, Belo Horizonte*, 2008;12(90):13-23.
19. American thoracic society AT. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *AmRevRespirDis*. 1991;144:1202–18.
20. Bruni DS, Strazzieri KC, Gumieiro MN, Giovanazzi R, Sá VG, Faro ACM. Aspectos fisiopatológicos e assistenciais de enfermagem na reabilitação da pessoa com lesão medular. *RevEscEnferm USP*. 2004;38(1):71-9.
21. Colman ML, Beraldo PC. Estudo das variações de pressão inspiratória máxima em tetraplégicos, tratados por meio de incentivador respiratório, em regime ambulatorial. *Fisioter em Mov*. 2010;23(3):439-49.
22. Boaventura CM, Silveira JM, Santos PR, Gastaldi AC. Força da musculatura respiratória de pacientes tetraplégicos sentados e em supino. *Rev Fisio e pesquisa*. 2004;11(2):70-6.
23. Brown R, DiMarco AF, Hoit JD, Garshick E. Respiratory dysfunction and management in spinal cord injury. *RespirCare*. 2006;51(8):853-70.
24. Fonseca JG, Machado MJF, Ferraz CLMS. Distrofia muscular de duchenne: complicações respiratórias e seu tratamento. *Rev. Cienc. Med. Campinas*, 2007;16(2):109-120.

25. Kang SW, Bach JR. Maximum Insufflation Capacity Chest, San Francisco, 2000;118(1):61-65.
26. Silver JR, Moulton A. The Physiological and Pathological Sequelae of Paralysis of the Intercostal and Abdominal Muscles in Tetraplegic Patients. Parapleg. 1968;131-141.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**
INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

RELAÇÃO ENTRE DERIVADAS DE PARÂMETROS DO HEMOGRAMA COM MORTALIDADE E TEMPO DE INTERNAÇÃO DE DOENTES CRÍTICOS

Relations from blood count parameters with mortality and time of hospitalization in critical patients

Fabio dos Santos Baptista¹, Filipe Lemos Bellote², Frederico Ferreria³, Carla Tardin Alves Bellon⁴, João Pedro de Oliveira e Oliveira⁵, Maria das Graças Silva Mattede⁶, Alvaro Armando Carvalho de Moraes⁷.

1, 2, 3, 4, 5 Acadêmico da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

6 Doutora – Universidad Autónoma de Asunción (UAA) - Professora

7 Mestre – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG - Professor

Data de submissão: 19/10/2017; Data de aprovação: 27/10/2017.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Maria das Graças Silva Mattede.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: maria.mattede@emescam.br

Palavras-chave

Doente crítico;
Inflamação sistêmica;
Biomarcador;
Prognóstico

Resumo

Objetivo: avaliar a associação de três índices relação neutrófilos/linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócitos (RPL) e relação linfócitos/monócitos (RLM) com mortalidade e tempo de internação de doentes críticos, e compará-los com os três índices prognósticos tradicionais Simplified Acute Physiology Score (SAPS III), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Método: estudo retrospectivo, longitudinal, avaliando pacientes internados, durante um ano, na Unidade de

Tratamento Intensivo Geral do Hospital Unimed Vitória. Foram excluídos pacientes com doenças ou condições que induzem depressão imune. Os índices hematológicos e os tradicionais foram avaliados nas primeiras 24 horas de internação na UTI. Resultado: foram avaliados 447 pacientes, sendo 196 homens (43,8%), com idade variando entre 16 e 193 anos, média de $68,4 \pm 19,3$ anos. O tempo de internação na UTI variou entre 1 e 112 dias, com média de $8,4 \pm 10,3$ dias; no hospital variou entre 1 e 706 dias, com média de $23,5 \pm 13$ dias. Morreram 33 pacientes (7,4%) na unidade de terapia intensiva e 64 (14,3%) no hospital. Conclusão: Houve associação dos índices tradicionais, mas não dos inflamatórios derivados do hemograma com o tempo de internação e mortalidade de doentes críticos.

INTRODUÇÃO

Como as Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) têm alto custo e atendem populações com características demográficas muito variadas, é importante identificar pacientes de risco, o que ajudará a proporcionar assistência individualizada de alta qualidade. Vários índices envolvendo parâmetros laboratoriais e/ou clínicos têm sido descritos. Alguns escores procuram identificar a presença, a intensidade e as características da resposta inflamatória sistêmica; índices que utilizam parâmetros disponíveis no hemograma têm sido muito estudados: relação neutrófilos / linfócitos (RNL), relação plaquetas / linfócitos (RPL) e, mais recentemente, relação linfócitos / monócitos (RLM). Predominam levantamentos retrospectivos, em que se compara o valor do índice à internação com a evolução do paciente, incluindo tempo de internação, complicações e mortalidade.

O aumento do valor dessas relações, em especial da RNL, relaciona-se com o prognóstico em várias condições agudas, incluindo eventos cardiovasculares¹, apendicite aguda e outras formas de

abdome agudo², trauma³ e doenças críticas variadas.^{4,5}

Como o hemograma é realizado rotineiramente à internação nas unidades de tratamento intensivo e, muitas vezes, repetido periodicamente de acordo com a evolução clínica, torna-se objeto de estudo de fácil acesso e baixo custo. Em quase todas as publicações sugere-se avaliar esses índices em populações variadas e procurar identificar os pontos de corte para condições clínicas específicas; sugere-se, ainda, pesquisar a acurácia destes índices, repetidos periodicamente, para orientar a evolução clínica, indicando melhora ou agravamento do quadro.

O objetivo dessa pesquisa foi avaliar se existe associação entre os índices RNL, RPL e RLM, avaliados nas primeiras 24 horas de internação, com mortalidade e tempo de internação na UTI e no hospital, além de compará-los com índices prognósticos tradicionais.

MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo, longitudinal, realizado no Hospital Unimed Vitória, em pacientes adultos, ambos os

sexos, consecutivos, internados na UTI geral de 01/01/2015 a 31/12/2015; enfermos com doenças cardiovasculares são atendidas em unidade específica. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Unimed Vitória, parecer 65509717.9.0000.5061.

Os pacientes foram identificados no EPIMED Monitor, um sistema para gestão de performance e qualidade em unidades de terapia intensiva. Esse sistema está disponível no Hospital Unimed Vitória há vários anos. Existe uma profissional de nível superior (enfermeira) que se dedica exclusivamente à colocação de dados no programa. Atualmente essa enfermeira atua com os médicos da rotina que informam detalhes da evolução clínica dos pacientes, não identificáveis nos prontuários. Alguns dos parâmetros avaliados na pesquisa não estão disponíveis neste sistema, pois foram obtidos em outro sistema de gestão hospitalar, o MV2000i, no módulo Sistema de Gerenciamento de Unidades (PAGU).

Os parâmetros foram relacionados com idade, gênero, origem (residência, pronto socorro, outros setores do próprio hospital, outros hospitais), diagnóstico principal e secundários, característica do tratamento (clínico, cirurgia eletiva, cirurgia urgente), medicamentos, tratamentos e complicações (infecção, sepse/choque séptico, falências orgânicas) prévios à internação na UTI, índices prognósticos (SAPS 3, APACHE II e SOFA) e complicações durante a internação como pneumonia associada à ventilação mecânica, outras infecções, sepse/choque séptico, falências orgânicas, sangramentos e outros. Nos hemogramas levou-se em consideração o hematócrito, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, bastões e segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas, avaliados no dia da internação na UTI. Os desfechos analisados foram mortalidade e tempo de internação, na UTI e no hospital.

Foram analisados, inicialmente, todos os pacientes internados no período programado, correspondendo a 691 enfermos; excluídos inicialmente os doentes que faleceram ou não tiveram um hemograma realizado nas primeiras 24 horas de internação na unidade, as reinternações na UTI durante a mesma internação hospitalar e doentes transferidos da UTI de outros hospitais; restaram 586 doentes. Foram excluídos também os pacientes com doenças ou tratamento indutores de depressão imune ou capazes de interferir diretamente na resposta inflamatória: doenças hematológicas não neoplásicas, câncer hematológico, quimioterapia antineoplásica e uso crônico de glicocorticoides. Restaram 447 doentes.

Desfechos primários: 1 - avaliar a associação dos índices RNL, RPL e PLM com mortalidade e tempo de internação na UTI e no hospital; 2 – avaliar os pontos de corte de cada um destes índices para prever a mortalidade; 3 – comparar os índices SAPS 3, APACHE II e SOFA com os índices RNL, RPL e RLM para prever a mortalidade na UTI e no hospital.

Para análise estatística utilizou-se o Programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0; SPSS, Inc., Chicago. IL, USA). Para avaliar a associação entre os índices RNL, RPL e RLM com o prognóstico de doentes críticos, no que diz respeito à mortalidade e tempo de internação, os valores foram também divididos em quartis, método utilizado em pesquisas equivalentes^{4,5}

Como não se comprovou, através de teste de *Kolmogorov-Smirnov*, distribuição normal das variáveis estudadas, foram empregados testes não paramétricos em todas as análises. Para estudo das correlações, foi empregado o teste de *Pearson*. Para analisar a capacidade preditiva de mortalidade dos índices inflamatórios, seria utilizada a curva ROC (Receiver Operating Characteristics). Em

todos os testes foi considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADO

A partir da amostra inicial de 586 pacientes, após as exclusões programadas, foram analisados, nesta pesquisa, 447 pacientes, dentre eles 196 homens (43,8%) e 251 mulheres (56,2%); a idade variava entre 16 e 103 anos, com mediana de 72 anos, e média e desvio padrão de $68,4 \pm 19,3$ anos; 77 pacientes (17,2%) eram

portadores de câncer; 75 (18,1%) internaram com infecção e 71 (17,1%) com sepse. O tempo de internação na UTI variou entre 1 e 112 dias, com mediana de 6 dias, e média e desvio padrão de $8,4 \pm 10,3$ dias; 28 doentes (6,3%) permaneceram internados na UTI por 21 dias ou mais, sendo classificados como cronicamente críticos. O tempo de internação no hospital variou entre 1 e 706 dias, com mediana de 13 dias, e média e desvio padrão de $23,5 \pm 13$ dias. A modalidade de tratamento está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 – Modalidade de tratamento de pacientes críticos

Modalidade de tratamento	Número de pacientes	%
Clínico	218	48,8
Cirurgia eletiva	121	27,1
Cirurgia urgente	108	24,1
Total	447	100,0

Algumas características dos pacientes à internação encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Valores de alguns parâmetros à internação

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Valores			N válidos
			Mediana	Média	DP	
SAPS 3	16,0	96,0	43,0	44,8	16,0	447
APACHE II	0,0	39,0	12,0	12,9	7,5	447
SOFA	0,0	19,0	4,0	3,9	3,6	447
Leucócitos	1394,0	59050,0	11900,0	13109,0	6913,1	447
Bastões	0,0	11052,0	458,1	896,5	1322,9	447
Neutrófilos	1086,0	46059,0	9450,0	10715,7	6213,4	447
Linfócitos	139,4	13349,7	1402,2	1682,1	1314,9	447
Monócitos	0,0	2362,0	517,8	587,0	367,8	447
Plaquetas	0,0	779000,0	225000,0	243776,3	112203,6	447
RNL	0,6	48,0	6,8	8,6	7,0	447
RPL	0,0	1054,5	162,9	200,5	151,4	447
RLM	0,4	25,0	2,8	3,6	3,1	446

DP: Desvio padrão

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

RNL: Relação neutrófilos / linfócitos

RPL: Relação plaquetas / linfócitos

RLM: Relação linfócitos / monócitos dos 447 pacientes estudados, 33 (7,4%) morreram na UTI e 64 (14,3%) no hospital

Dos 447 pacientes estudados, 33 (7,4%) morreram na UTI e 64 (14,3%) no hospital.

A evolução final (sobrevida ou óbito) na UTI e no hospital de acordo com a modalidade de tratamento encontram-se nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3. Evolução final na Unidade de Tratamento Intensivo de acordo com a modalidade de tratamento

Modalidade de tratamento	Número de pacientes	Sobrevida		Óbito	
		N	%	N	%
Clínico	218	196	47,3	22	66,7
Cirurgia eletiva	121	118	28,5	3	9,1
Cirurgia urgente	108	100	24,2	8	24,2
Total	447	414	100,0	33	100,0

Valor-p = 0,037

Tabela 4. Evolução final no Hospital de acordo com a modalidade de tratamento.

Modalidade de tratamento	Número de pacientes	Sobrevida		Óbito	
		N	%	N	%
Clínico	218	179	46,7	39	60,9
Cirurgia eletiva	121	114	29,8	7	10,9
Cirurgia urgente	108	90	23,5	18	28,1
Total	447	383	100,0	64	100,0

Valor-p = 0,037

A associação dos parâmetros à internação de acordo com a mortalidade na UTI (índices prognósticos e componentes do hemograma) está na Tabela 5.

Tabela 5. Associação de alguns parâmetros à internação com mortalidade na Unidade de Tratamento Intensivo

	Mortalidade na UTI	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	N válido	p
SAPS 3	Não	16,0	90,0	41,0	43,2	14,9	414	0,000
	Sim	32,0	96,0	64,0	64,8	16,0	33	
APACHE II	Não	0,0	35,0	11,0	12,1	6,8	414	0,000
	Sim	6,0	39,0	23,0	23,6	7,5	33	
SOFA	Não	0,0	19,0	4,0	3,5	3,3	414	0,000
	Sim	0,0	16,0	9,0	9,2	3,9	33	
LEUCÓCITOS	Não	1394,0	59050,0	11850,0	13177,9	6988,2	414	0,733
	Sim	2000,0	22700,0	12000,0	12245,1	5914,7	33	
NEUTRÓFILOS	Não	1086,0	46059,0	9494,3	10774,3	6277,5	414	0,627
	Sim	1600,0	21565,0	8489,2	9980,8	5373,8	33	
LINFÓCITOS	Não	139,4	13349,7	1403,1	1686,3	1287,1	414	0,390
	Sim	177,5	9600,0	1393,2	1629,2	1647,0	33	
MONÓCITOS	Não	0,0	2362,0	525,9	590,3	366,2	414	0,299
	Sim	137,4	2140,0	462,5	544,8	391,1	33	
RNL	Não	0,8	48,0	6,8	8,4	6,6	414	0,750
	Sim	0,6	47,5	6,8	10,1	10,7	33	
RPL	Não	0,0	1054,5	162,7	196,9	143,0	414	0,601
	Sim	20,9	1025,4	163,4	245,9	230,8	33	
RLM	Não	0,4	25,0	2,8	3,6	3,1	413	0,553
	Sim	0,7	15,0	2,5	3,4	2,8	33	

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

RNL: Relação neutrófilos / linfócitos

RPL: Relação plaquetas / linfócitos

RLM: Relação linfócitos / monócitos

A associação dos parâmetros à internação de acordo com a mortalidade no Hospital (índices prognósticos e componentes do hemograma) está na Tabela 6.

Tabela 6. Associação de alguns parâmetros com mortalidade no hospital.

Parâmetros	Mortalidade Hospitalar	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	N válido	p
SAPS 3	Não	16,0	90,0	40,0	42,3	14,7	383	0,000
	Sim	31,0	96,0	59,0	59,9	15,3	64	
APACHE II	Não	0,0	35,0	11,0	11,8	6,9	383	0,000
	Sim	6,0	39,0	19,0	19,8	7,7	64	
SOFA	Não	0,0	16,0	3,0	3,4	3,2	383	0,000
	Sim	0,0	19,0	7,0	7,3	4,4	64	
LEUCÓCITOS	Não	1394,0	59050,0	12100,0	13133,7	6837,4	383	0,621
	Sim	2000,0	38680,0	11385,0	12961,4	7405,5	64	
NEUTRÓFILOS	Não	1086,0	46059,0	9576,0	10750,1	6126,4	383	0,449
	Sim	1600,0	35198,8	8492,6	10509,7	6758,3	64	
LINFÓCITOS	Não	139,4	13349,7	1400,4	1670,2	1284,6	383	0,922
	Sim	177,5	9600,0	1438,1	1752,8	1492,5	64	
MONÓCITOS	Não	0,0	2362,0	518,4	582,8	357,6	383	0,989
	Sim	137,4	2298,0	498,9	611,9	426,5	64	
RNL	Não	0,8	48,0	6,8	8,5	6,7	383	0,644
	Sim	0,6	47,5	6,4	8,9	8,8	64	
RPL	Não	0,0	1054,5	162,9	196,9	142,5	383	0,758
	Sim	20,9	1025,4	158,1	222,2	196,4	64	
RLM	Não	0,4	25,0	2,8	3,6	3,1	382	0,471
	Sim	0,7	15,0	2,6	3,4	2,7	64	

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

RNL: Relação neutrófilos / linfócitos

RPL: Relação plaquetas / linfócitos

RLM: Relação linfócitos / monócitos

A correlação de índices prognósticos e componentes do hemograma com o tempo de internação na UTI e no Hospital encontram-se nas Tabelas 7 e 8, respectivamente.

Tabela 7. Correlação do tempo de internação na UTI com alguns parâmetros.

Parâmetros	Coefficiente de correlação Spearman	p
SAPS 3	0,441	0,000
APACHE II	0,377	0,000
SOFA	0,356	0,000
Leucócitos	0,034	0,469
Relação neutrófilos/linfócitos	-0,003	0,954
Relação plaquetas/linfócitos	0,014	0,764
Relação linfócitos/monócitos	0,033	0,491

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
 SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Tabela 8. Correlação do tempo de internação no Hospital com alguns parâmetros

Parâmetros	Coefficiente de correlação Spearman	p
SAPS 3	0,427	0,000
APACHE II	0,320	0,000
SOFA	0,309	0,000
Leucócitos	0,020	0,411
Relação neutrófilos/linfócitos	-0,039	0,954
Relação plaquetas/linfócitos	0,016	0,742
Relação linfócitos/monócitos	0,043	0,370

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
 SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Como não houve associação dos parâmetros RNL, RPL e RLM, com ou sem distribuição em quartis, tanto com a mortalidade quanto com o tempo de internação, foi impossível analisar a capacidade preditiva e os pontos de corte de cada um destes índices.

DISCUSSÃO

É crescente o número de pacientes admitidos nas UTIs, correspondendo a mais de cinco milhões de pessoas a cada ano nos Estados Unidos.⁵ Refletindo o que acontece com a população em geral, ela recebe cada vez mais pacientes idosos, portadores de múltiplas comorbidades, com doenças crônicas agudizadas, condições que aumentam a gravidade e pioram o prognóstico. O desfecho mais destacado nas pesquisas sobre este tema é a mortalidade, que pode ocorrer na UTI, no hospital ou no domicílio. Existem escores tradicionalmente indicados para avaliar o prognóstico dos pacientes críticos, entre os quais se destacam: APACHE II⁶, SAPS 3⁷,⁸ e SOFA⁹. Quanto aos desfechos em longo prazo, além da sobrevida, valoriza-se cada vez mais a recuperação da capacidade funcional e o retorno às atividades habituais.¹⁰

As doenças tratadas nas UTIs, incluindo a sepse, têm a inflamação sistêmica como componente importante de sua fisiopatologia. Ela resulta da ação de vários mediadores, com destaque para as citocinas (fatores de necrose tumoral, interleucinas e interferons) e os eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos).¹¹ Vários biomarcadores, incluindo proteínas de fase aguda (PCR) e citocinas têm sido utilizadas para avaliar a presença, características e intensidade da resposta inflamatória e, por extensão, o prognóstico de doentes críticos; os marcadores mais eficientes são caros e pouco disponíveis na prática clínica.

Os leucócitos têm papel primordial na patogênese da inflamação local e sistêmica. Nas agressões agudas existe tendência para aumentar o número de neutrófilos e reduzir o número de linfócitos no sangue periférico; os neutrófilos são as células predominantes nas primeiras 6 a 24 horas, persistem por 7 a 10 horas na

circulação e sofrem apoptose em 24 horas.¹² Plaquetas ativadas produzem mediadores inflamatórios que podem iniciar ou modular a resposta inflamatória, além de interagir com células do sistema imune.¹³ Os monócitos saem do sangue circulante e no tecido conjuntivo transformam-se em macrófagos, importantes produtores de citocinas.

A hipótese de que a RNL está associada a desfechos clínicos é baseada na relação fisiológica entre neutrofilia e linfopenia com estresse e inflamação sistêmica.¹⁴ A RNL pode ser indicativa da resposta do paciente a um insulto inflamatório; há aumento dos neutrófilos e estes, quando muito elevados, induzem apoptose dos linfócitos. Estudos já identificaram, por exemplo, a presença concomitante de neutrofilia e linfopenia em vítimas de trauma e pacientes que preenchiam os critérios para síndrome da resposta inflamatória sistêmica.⁵ Linfócitos são importantes para a regulação de uma resposta inflamatória apropriada e sua diminuição, seja por apoptose, exaustão celular ou *down-regulation* pode perpetuar um estado inflamatório crônico. O aumento da RNL pode identificar pacientes que possuem reservas fisiológicas menores, o que os torna com capacidade reduzida para sobreviver a um insulto inflamatório.⁵

Alguns índices que incluem componentes do hemograma têm tido interesse crescente para avaliar o prognóstico em situações clínicas muito variadas. Entre as doenças crônicas destacam-se o câncer (digestivo, pulmão, ovário e mama)¹⁵, doenças cardiovasculares^{1, 16, 16} e síndrome metabólica.¹⁸ Vários estudos avaliam esses índices inflamatórios em doentes críticos. Constatou-se valores mais altos da RNL em pacientes críticos do que em não críticos⁵ A RNL relaciona-se com mortalidade na síndrome coronariana aguda e na embolia pulmonar.¹ A RPL

elevada relacionou-se com incidência de fibrilação atrial e eventos neurológicos no pós-operatório, incidência de reoperações por deiscência de esterno, tempo de internação e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.¹⁹

A RNL vem sendo associada com os desfechos da pancreatite aguda e foi identificada como preditora da necessidade de admissão em UTI e internação hospitalar prolongada.⁵ Em pacientes que se internaram com sepse, a maioria de origem abdominal, a RNL foi significativamente maior nos não sobreviventes; o aumento progressivo de seu valor nos primeiros cinco dias de internação relacionou-se com mortalidade tardia.²⁰ Em muitas pesquisas os valores da RNL são agrupados em quartis. Utilizando este artifício, encontrou-se relação positiva com aumento de mortalidade em 28 dias na população em geral e para os não sépticos; mas, foi incapaz de prever a mortalidade dos sépticos.⁵ Em outro estudo, demonstrou-se que APACHE II e RNL foram indicadores independentes de mortalidade hospitalar em um e em seis meses.⁴ Em pacientes com cetoacidose diabética, demonstrou-se que uma RPL superior a 267,67 representa risco elevado para mortalidade e readmissão em 90 dias.²¹

Apesar da grande disponibilidade e baixo custo do hemograma e do sucesso inicial do emprego destes índices, existem algumas restrições que merecem alerta. Os estudos são geralmente retrospectivos, realizados em centros isolados, com número limitado de doentes. Além disto, não existe ponto de corte que indique mudança de prognóstico universalmente aceito; para prever a evolução da síndrome coronariana aguda, por exemplo, a RNL é considerada elevada quando superior desde 1,4 até 6 nos diferentes trabalhos; 3 é o valor considerado pela maioria dos

autores.¹ O ponto de corte deve variar com a situação (aguda, crônica), com o diagnóstico (evento cardiovascular agudo, apendicite aguda etc.) e com o desfecho estudado; é possível que ele varie em populações diferentes; por isto os autores sugerem que as pesquisas sejam repetidas em vários hospitais. O presente estudo justifica-se, portanto, como complemento à literatura existente, pois existem pontos a serem explorados.

. Nesta pesquisa optou-se por excluir pacientes com doenças ou condições indutoras de supressão imune ou resposta inflamatória exagerada, tais como HIV, doenças autoimunes, câncer hematológico, quimioterapia antineoplásica, uso crônico de esteroides (pacientes que receberam glicocorticoides durante o tratamento na UTI não foram excluídos). Critério semelhante foi utilizado no trabalho publicado por Riché et al que avaliaram a RNL em enfermos com choque séptico.²⁰

Analisando a Tabela 2 destaca-se a grande amplitude de valores dos exames laboratoriais e dos índices prognósticos. As plaquetas, por exemplo, variaram entre 0 e 779.000, com média e desvio padrão de 243.776 ± 112.203 ; a RNL variou de 0,6 a 48,0, com média e desvio padrão de $8,6 \pm 7,0$. Esses achados são característicos dos doentes críticos, devido à variabilidade dos quadros clínicos, o que dificulta os cálculos estatísticos e exigem amostras muito grandes para resultados conclusivos.

A mortalidade na UTI (7,4%) e no Hospital (14,3%) foi relativamente baixa e mostrou que a metade dos óbitos de pacientes críticos ocorreu após alta da UTI, resultado descrito por outros autores.^{22, 23} Vale ressaltar que esta não é a mortalidade total, pois foram excluídos muitos pacientes de alto risco, como se justificou anteriormente.

Em relação à associação de alguns parâmetros gerais (gênero, faixa etária,

presença de infecção ou de câncer, doentes cronicamente críticos e modalidade de tratamento) com mortalidade, a significância estatística foi muito maior quando se considerou a mortalidade hospitalar do que a mortalidade na UTI.

Quanto à associação de mortalidade com os índices prognósticos tradicionais (SAPS 3, APACHE II e SOFA) com os componentes do hemograma (leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas) e com os índices inflamatórios baseados no hemograma (RNL, RPL e RLM), tanto na UTI quanto no Hospital, ela foi estatisticamente significativa apenas com os índices prognósticos tradicionais.

Em relação ao tempo de internação, houve associação com os índices prognósticos tradicionais, mas não com os índices inflamatórios, tanto na UTI quanto no Hospital.

Em resumo, os índices prioritariamente investigados nesta pesquisa, RNL, RPL e RLM, não se associaram com tempo de internação e mortalidade tanto na UTI quanto no Hospital. Vale ressaltar que estudos importantes mostraram que alguns indicadores inflamatórios à internação, são incapazes de orientar o prognóstico. Por exemplo, para criar um escore capaz de avaliar o risco nutricional de doentes críticos, denominado NUTRIC score, um grupo canadense testou vários marcadores no início do tratamento na UTI; a análise multivariada mostrou que PCR e procalcitonina não eram capazes de orientar o prognóstico; a IL-6 sim.²⁴

Repetiu-se todo este estudo, analisando os índices RNL, RPL e RLM distribuídos em quartis, como utilizado em outra pesquisa,⁵ mas os resultados foram equivalentes, ou seja, continuaram sem significado

estatístico. Foi impossível, conseqüentemente, comparar estes índices com o SAPS 3, APACHE II e SOFA e também identificar o ponto de corte para cada relação.

Existem algumas limitações nesta pesquisa: foi retrospectiva, realizada em um único centro, com número relativamente pequeno de participantes; a população era muito heterogênea, pois foram avaliados todos os pacientes internados em uma UTI geral. Foram empregados testes não paramétricos porque não havia distribuição normal das variáveis analisadas. Como não houve associação dos índices inflamatórios, com ou sem distribuição em quartis, com mortalidade e tempo de internação, não foi possível analisar a capacidade preditiva e o ponto de corte para cada índice.

A grande vantagem da RNL, RPL e RLM reside na possibilidade de implementar esses parâmetros simples através do uso de exames laboratoriais já disponíveis, sem qualquer custo adicional.

CONCLUSÃO

Houve associação dos índices tradicionais SAPS 3, APACHE II e SOFA, mas não dos índices inflamatórios RNL, RPL e RLM, avaliados à internação, com tempo de internação e mortalidade de doentes críticos.

O resultado dos índices inflamatórios manteve-se, quando analisados através de distribuição em quartis.

Como não houve associação dos índices inflamatórios RNL, RPL e RLM, com a mortalidade, não foi possível compará-los com os índices tradicionais ou identificar um ponto de corte.

REFERÊNCIAS

1. Koza Y. What is the clinical benefit of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cardiovascular patients? *J Cardiovasc Thorac Res* 2014; 6(2):131-2.
2. Beecher SM, Hogan J, O'Leary DP, McLaughlin R. Appraisal of inflammatory markers in distinguishing acute uncomplicated and complicated appendicitis. *Dig Surg* 2016; 33(3):177-81.
3. Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T, Wong MD, Clark D, Benjamin ER, Lam L, Demetriades D. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 81(5):882-8.
4. Akilli NB, Yortanli M, Mutlu H, Günaydin YK, Koylu R, Akca HS, Akinci E, Dundar ZD, Cander B. Prognostic importance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in critically ill patients: short-and long-term outcomes. *Am J Emerg Med* 2014; 32(12):1476-80.
5. Salciccioli JD, Marshall DC, Pimentel M, Santos MD, Pollard T, Celi L, Shalhoub J. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational study. *Crit Care* 2015; 19(1):13-19.
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
7. Gall JR, Loirat P, Alperovitch A et al. - A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12:975-977.
8. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. - A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-2963.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707-10.
10. Moraes RS, Fonseca JML, di Leoni CBR. Mortalidade em UTI. Fatores associados e avaliação do estado funcional após a alta hospitalar. *RBTI* 2005; 17(2):80-4
11. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, Koenderman L, Kubes P, Liford RJ. *The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. Lancet* 2014;384(9952):1455-65).
12. Francischetti I, Moreno JB, Scholz M, Yoshida WB. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010; 25(4):575-84.
13. Oliveira I, Girão MJBC, Sampaio UM, Oliva MLV, Andrade Ss. Plaquetas: papéis tradicionais e não tradicionais na hemostasia, na inflamação e no câncer. *ABCS Health Sci* 2013; 38(3):153-61.
14. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102:5–14.
15. McMillan DC. *Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(3):233-6.

16. Prado Jr PP, Faria FR, Faria ER, Franceschini SCC, Priore SE. *Leucócitos como marcadores de risco de doenças cardiovasculares na adolescência: associação com características de nascimento, situação nutricional e exames bioquímicos.* *Rev Paul Pediatr* 2016;34(1):38-46;
17. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. *Relações neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito como preditores de insuficiência cardíaca.* *Arq Bras Cardiol* 2015; 105(6):606-13.
18. Akboga MK, Canpolar U, Yusel M, Yayla C, Yilmaz S, Turak S, Ozeke O, Topologlu S, Aras D. *Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study.* *Platelets* 2015 Jul; 21:1-6.
19. Saskin H, Düzyol Ç, Özean KS, Aksoy R, Idiz M. *Preoperative platelet to lymphocyte ratio is associated with early morbidity and mortality after coronary artery bypass grafting.* *Heart Surg Forum* 2015; 18(6):E255-62.
20. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. *Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock.* *Crit Care* 2015; 19:349-54.
21. Liu WY, Lin SG, Wang LR, Lin YQ, Braddock M, Zhu GQ, Zhang Z, Zheng MH, Shen FX. *Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel prognostic factor for prediction of 90-day outcomes in critically ill patients with diabetic ketoacidosis.* *Medicine* 2016; 95(4):e2596.
22. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. *Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012.* *JAMA* 2014; 311:1308-16.
23. Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J, Angus DC, Oster G. *Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis.* *Crit Care Med* 2001; 31(9):2316-23.
24. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. *Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool.* *Crit Care* 2011; 15: R268.
25. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S et al. *Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults.* *N Eng J Med* 2011; 365(6):506-17.
26. Guinat M, Vincent JL. *Thrombocytopenia in the critically ill patient.* *Rev Med Brux* 2011;32(6):513-22.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

ANÁLISE DA MICROBIOTA VAGINAL BACTERIANA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA QUE NÃO FORAM SUBMETIDAS À TERAPIA HORMONAL

Analysis of bacterial vaginal microbiota in postmenopausal women who have not undergone hormone therapy

Bruna Gustavo Rodrigues¹, Isabella Bermudes Modenese², Maria das Graças Silva Mattede³, Antônio Chambô Filho⁴.

1, 2 Acadêmico de Medicina/ Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) - (Aluno).

3 Doutora / Universidad Autónoma de Asunción (UAA) - (Professor).

4 Doutor / Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - (Professor).

Data de submissão: 19/10/2017; Data de aprovação: 27/10/2017.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Maria das Graças Silva Mattede.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: maria.mattede@emescam.br

Palavras-chave

Microbiota;
Menopausa;
Vaginose Bacteriana.

Resumo

Objetivo: Investigar o desequilíbrio dos micro-organismos da microbiota vaginal bacteriana em mulheres na pós-menopausa que não foram submetidas à terapia hormonal. **Método:** Análise prospectiva, semiquantitativa de secreção vaginal em mulheres menopausadas atendidas no serviço de ginecologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. No total de 150 pacientes, foram realizados exame especular e coleta de secreção do terço médio da parede vaginal com espátula e posterior coloração pelo método de Gram para identificação dos diversos micro-organismos da microbiota vaginal quanto à morfologia e à coloração. Desses, foram considerados para análise somente 83 lâminas coradas pelo método de Gram, padronizadas em 2

centímetros de esfregaços. Resultado: Foi encontrada em 60,24% das pacientes a presença de *Lactobacillus acidophilus*, *Mobiluncus* sp. em 13,25%, *Atopobium vaginae* em 8,43% e *Gardnerella vaginalis* em 7,22%. Dessas 4,81% positivas para vaginose bacteriana de acordo com os critérios de Nugent. Conclusão: Pode-se encontrar em mulheres pós-menopausadas a presença de *Lactobacillus* spp., a presença de vaginose bacteriana, necessitando de estudos futuros relacionados ao microbioma e fatores biológicos da mulher.

INTRODUÇÃO

A microbiota vaginal normal é constituída por uma grande diversidade de micro-organismos, composta por bactérias aeróbias, microaerófilas, anaeróbias facultativas, e anaeróbias estritas, que se mantêm em equilíbrio. Nesse ambiente ela é considerada comensal e de acordo com a literatura o micro-organismo responsável pelo seu equilíbrio é o *Lactobacillus* spp., também denominado *bacilos de Döderlein*, cuja colonização vaginal pode ser influenciada pela ação estrogênica nesse tecido, sendo sua concentração relacionada a diferentes fases da vida da mulher.¹

Dentre os micro-organismos presentes no trato genital feminino inferior, destacam-se os *Lactobacillus*, *Streptococcus hemolíticos do grupo B*, *S. viridans*, *Enterococcus* spp. *Peptoestreptococcus*, *Prevotella* spp., *Clostridium* spp., *Bacteróides* spp., *Mobiluncus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Atopobium vaginae*, *Bifidobacterium*, micro-organismos da família *Enterobactéria* (bastonetes Gram negativos entéricos fermentadores), variadas formas de bactérias (cocos, bastonetes e espirilos), fungos, dentre eles o gênero *Candida* e vírus.²

A diminuição de *Lactobacillus* spp., por fatores diversos na mucosa, poderá favorecer o aumento de determinados micro-organismos causando infecções nesse ambiente. Dessa forma, esse

ecossistema torna-se complexo com mais de 200 espécies bacterianas influenciadas por genes, origens étnicas, fatores ambientais e comportamentais, sendo que, o microbioma vaginal normal e anormal pode passar por alterações na dependência de fatores adversos.²

Normalmente, nesse tipo de análise as culturas bacterianas vaginais não fornecem o que se pode considerar identificação cultural de micro-organismos considerados patogênicos por desequilíbrio da microbiota, principalmente pela dificuldade do cultivo de bactérias anaeróbias estritas. Portanto, as tecnologias microscópicas não estão fundamentadas na cultura, e sim na microscopia direta do material vaginal que revela um sistema complexo e dinâmico, dominado principalmente por *Lactobacillus* spp., que possuem a capacidade de formar um biofilme natural revestindo toda a mucosa. Dessa forma, eles inibem a adesão, o crescimento e a proliferação de outros micro-organismos estranhos ao meio vaginal.

Além disso, algumas espécies de *Lactobacillus* produzem substâncias químicas consideradas nesse local, como toxinas microbianas, a exemplo o peróxido de hidrogênio, porque inibe o crescimento de micro-organismos anaeróbios estritos patogênicos fazendo uma seleção de espécies anaeróbias facultativos e

anaeróbias estritas que ficam aderidas ao epitélio vaginal.

A capacidade acidogênica de *Lactobacillus*, faz com que o pH vaginal permaneça ácido, o que também funciona como um efeito protetor devido à manutenção do que limita o crescimento de *Streptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobiumvaginae*, *Mobiluncus* sp., sendo que, modificações nesse sinergismo podem acarretar patologias vaginais, dentre elas vaginose bacterianas (BV).^{2, 3} Existem espécies de *Lactobacillus* que dominam a mucosa vaginal saudável. Eles estabelecem um sistema de defesa e favorecem a produção de substâncias antibacterianas, citocinas, defensas relacionados às bactérias patogênicas. Durante o menacme, a microbiota vaginal é constituída por 85 a 90% de *Lactobacillus* spp. Já nas mulheres, após a menopausa, a microbiota vaginal normalmente tem seu equilíbrio mantido com cerca de 60% desses bacilos.^{4, 5} Ocorre também na menopausa, devido ao hipoestrogenismo, uma redução das camadas epiteliais bem como da mucosa vaginal, predispondo à aquisição de fissuras e escoriações, que podem servir de porta de entrada para fungos e bactérias.⁶

Quando a mulher alcança os 40, 50 anos de idade, os ciclos menstruais tornam-se irregulares e anovulatórios, chegando a cessar após meses ou anos. O momento o qual os ciclos são interrompidos e os hormônios sexuais femininos diminuem é chamado de menopausa. Durante a vida reprodutiva da mulher, cerca de 400 folículos primordiais crescem, entretanto, milhares de ovócitos degeneram. Por volta dos 45 anos, sobram apenas alguns folículos primordiais para serem estimulados pelos hormônios Folículo Estimulante (FSH) e Luteinizante (LH).⁷

A produção de estrogênio pelos ovários diminui à medida que a concentração de folículos primordiais diminui. Quando essa

produção está abaixo de um nível crítico, o estrogênio não consegue mais realizar o feedback negativo na produção de FSH e LH, e, portanto, as gonadotrofinas tornam-se elevadas, sendo que o aumento do FSH é maior que o do hormônio LH.^{7, 8}

Devido ao hipoestrogenismo, ocorre a debilidade do epitélio vaginal e as células epiteliais apresentam deficiência de glicogênio. O pH torna-se mais alcalino e a mucosa menos espessa.⁸ Outros sintomas relacionados são o prurido vulvar, a vagina seca e dispareunia.⁹ Com isso, há uma mudança na microbiota vaginal das pacientes, o que facilita infecções como a BV.¹⁰

Uma exceção, entretanto, ao hipoestrogenismo em mulheres na pós-menopausa são aquelas com Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 25, pois em mulheres obesas ocorre aumento da atividade da enzima aromatase, crescendo o nível de conversão periférica de androstenediona em estrona elevando o estrogênio circulante.¹¹

A causa mais comum de fluxo vaginal patológico em mulheres em idade reprodutiva, é o desequilíbrio, porém, a prevalência é subestimada, pois 50% das mulheres são assintomáticas. Em VB a infecção está associada principalmente à redução dos *Lactobacillus* spp., produtores de peróxido de hidrogênio na microbiota vaginal e ao crescimento de microorganismos anaeróbicos obrigatórios ou facultativos sendo que a *Gardnerella vaginalis* está presente em mais de 95% dos casos.²

São fatores de risco: gravidez, alteração do pH vaginal (que acontece na ejaculação ou no uso de duchas), elevado número de parceiros sexuais, utilização de dispositivo intrauterino (DIU), uso de espermicidas, antibióticos de largo espectro, maus hábitos de higiene, uso de ducha vaginal,

frequência de coito, diminuição de uma resposta imune vaginal e menopausa.

De acordo com a Tabela 1, a avaliação da microbiota vaginal pode ser baseada no

escore de Nugent, que considera a quantidade de morfotipos presente na vagina.¹²

Tabela 1. Escore para cada um dos morfotipos

1+ = presença de menos 1 morfotipo no campo de imersão

2+ = presença de 1 a 4 morfotipos no campo de imersão

3+ = presença de 5 a 30 morfotipos no campo de imersão

4+ = presença de mais de 30 morfotipos no campo de imersão

Fonte: Gilbert, GG, Donders, MD. Definition and classification abnormal vaginal flora. **Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**. Belgium, volume 21, issue 3, June 2007, pages 355-373.¹²

Os critérios de Nugent, criados em 1991, visam identificar os bacilos Gram positivos, sugestivos de *Lactobacillus*, bacilos Gram-lábeis curtos indicativos de

Gardnerella vaginalis ou bacilos curvos Gram negativos sugestivos de *Mobiluncus* sp., como está apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Critérios Diagnósticos de Nugent para Vaginose Bacteriana

A. *Lactobacillus acidophilus* (bacilos Gram positivos)

B. *Gardnerella vaginalis* e espécies bacteroides (bacilos curtos Gram variáveis)

C. *Mobiluncus* sp. (bacilos curvos Gram negativos ou variáveis)

O escore total é a soma do peso da quantidade dos três morfotipos bacterianos

Escore para cada um dos morfotipos:

Zero = sem morfotipos no campo de imersão (1000x)

1+ = menos de um morfotipo no campo de imersão (1000x)

2+ = um a quatro morfotipos no campo de imersão (1000x)

3+ = cinco a trinta morfotipos no campo de imersão (1000x)

4+ = mais de trinta morfotipos no campo de imersão (1000x)

A+ B + C = 0 a 3 4 a 6 Maior 7

Normal Intermediária Vaginose Bacteriana

Fonte: CAMPOS, Ana Aurélio Salles et al. Estudo comparativo entre o teste do pH e do KOH versus escore de Nugent para diagnóstico da vaginose bacteriana em gestantes. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. 2012, vol.34, n.5 [cited 2017-10-19], pp.209-214.¹³

O perfil hormonal das mulheres na pós-menopausa é caracterizado por hipoestrogenismo, fator que desencadeia uma debilidade do epitélio vaginal, deficiência de glicogênio nas células epiteliais, uma alcalinização do pH vaginal e diminuição da espessura da mucosa vaginal. Consequentemente as pacientes geralmente apresentam sintomas como prurido vulvar, deficiência de lubrificação da vagina, dispareunia e queda da libido.

Além disso, há mudança da microbiota vaginal dessas mulheres pós-menopausadas devido ao hipoestrogenismo, ocorrendo diminuição dos *Lactobacillus spp.* e proliferação de bactérias de potencial patogênico, facilitando infecções como a BV. Portanto, a importância deste estudo é proporcionar melhor qualidade de vida às pacientes, diminuir a morbimortalidade e prevenir complicações cirúrgicas, ampliar conhecimento sobre a saúde da mulher, além de colaborar com a diminuição de gastos com medicamentos utilizados no hospital.¹⁴

Bactérias da microbiota vaginal, consideradas ou não patogênicas, e ainda as que colaboram para o equilíbrio podem participar nos diversos estágios da vida da mulher e influenciar direta ou indiretamente no desenvolvimento de VB. Assim, considera-se importante a presença quantitativa do *Lactobacillus*.¹⁵⁻¹⁷

METODOLOGIA

Análise prospectiva, semiquantitativa, o estudo investigou a microbiota vaginal de 83 pacientes pós-menopausadas sem uso de terapia hormonal, oriundas da demanda espontânea do ambulatório de Ginecologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória em um período de 6 meses após a aprovação no comitê de ética e pesquisa. A abordagem foi feita de acordo com a demanda do ambulatório de ginecologia geral, sendo expostos os motivos e

objetivos da pesquisa, tendo a paciente direito em não participar do estudo. A pesquisa não colocou em risco a saúde dos pacientes, visto que o procedimento realizado faz parte da rotina do ambulatório de Ginecologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Utilizou-se como critério de inclusão todas as pacientes que estiveram em amenorreia há mais de um ano, sem uso de antibióticos e hormônios específicos para a menopausa tópico (intravaginal) ou sistêmico nos últimos meses da pesquisa, além de pacientes hysterectomizadas em idade compatível com a menopausa.

Foram excluídas da amostra as pacientes que tiveram relação sexual até dois dias antes da coleta, as que apresentaram secreção vaginal patológica, as hysterectomizadas em idade não compatível com a menopausa e as pacientes com IMC maior ou igual a 25, pois em mulheres obesas ocorre aumento da atividade da enzima aromatase, crescendo o nível de conversão periférica de androstenediona em estrona elevando o estrogênio circulante.

O esfregaço foi obtido por exame especular, do qual se obteve uma amostragem de secreção do terço médio da vagina com uma espátula e fez-se um esfregaço longitudinal unidirecional em lâmina de vidro para microscopia, em um espaço de 2 cm de diâmetro, sendo após, fixado a seco, por meio de calor e posterior coloração pelo método de Gram para identificação da microbiota vaginal, totalizando 150 exames. Aplicados os critérios de exclusão, obteve-se 83 exames.

A secreção corada pelo método de Gram foi analisada no laboratório de análises clínicas do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, através de um microscópio óptico com a objetiva de 100 vezes (imersão no aumento de 1000 vezes), e foi classificado segundo o escore para

cada um dos morfotipos (TABELA 1), retirado primariamente dos critérios diagnósticos para vaginose bacteriana de acordo com Nugent.

A técnica de análise dos dados da pesquisa utilizou-se de testes de hipóteses e nível de significância estatística. Probabilidades menores do que 5% ($p < 0,05$) serão consideradas significantes e quando a probabilidade (p) da hipótese de nulidade for baixa, a mesma será rejeitada.

RESULTADO

Foram buscados *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* e *Mobiluncus sp* para classificação quanto

aos critérios de Nugent e encontrados *Lactobacillus acidophilus* em 60,24% das pacientes, *Gardnerella vaginalis* em 7,22%, *bacteroides* em 8,43% e *Mobiluncus sp* em 13,25%, sendo os mais frequentes *Lactobacillus acidophilus* (FIGURA 1) e *Mobiluncus sp*. (TABELA 3). Também foi analisada a presença de leucócitos (24,09%) e células epiteliais (42,16%) e a frequência de outros micro-organismos como cocos Gram positivos (46,98%), cocos Gram negativos (14,45%), bastonetes Gram negativos (20,48%), *Atopobium vaginae* (33,73%), Leveduras (2,40%) e não foram observados protozoários (TABELA 4).

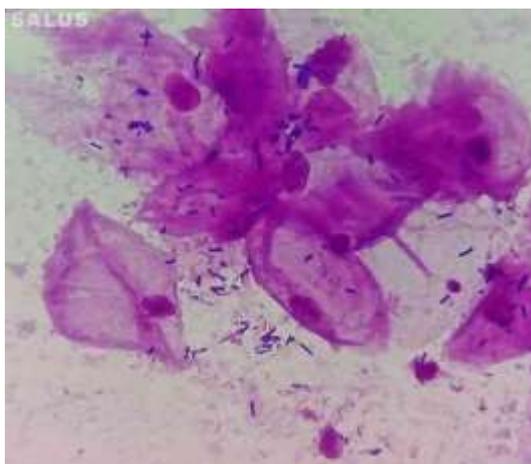


Figura 1. *Lactobacillus spp.*

Tabela 3. Frequência dos Micro-organismos encontrados

Micro-organismos	Ocorrência (nº)	(%)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	50	60,24%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	6	7,22%
<i>Bacteroides</i>	7	8,43%
<i>Mobiluncus sp</i>	11	13,25%

Tabela 4. Frequência de outros Micro-organismos

Micro-organismos	Ocorrência (n°)	(%)
Cocos Gram positivos	39	46,98%
Cocos Gram negativos	12	14,45%
Bastonetes Gram negativos	17	20,48%
<i>Atopobium vaginae</i>	28	33,73%
Leveduras	2	2,40%

Ao aplicar os Critérios de Nugent aos resultados das 83 bacterioscopias analisadas pelo método de Gram, encontrou-se 4 mulheres com vaginose bacteriana (FIGURA 2) representando

4,82% da amostra estudada, sendo outras 32 consideradas intermediárias (38,55%), 44 normais (53,01%) e 3 prejudicadas (3,61%) devido à infecção sugestiva de *Chlamydia trachomatis* (TABELA 5).

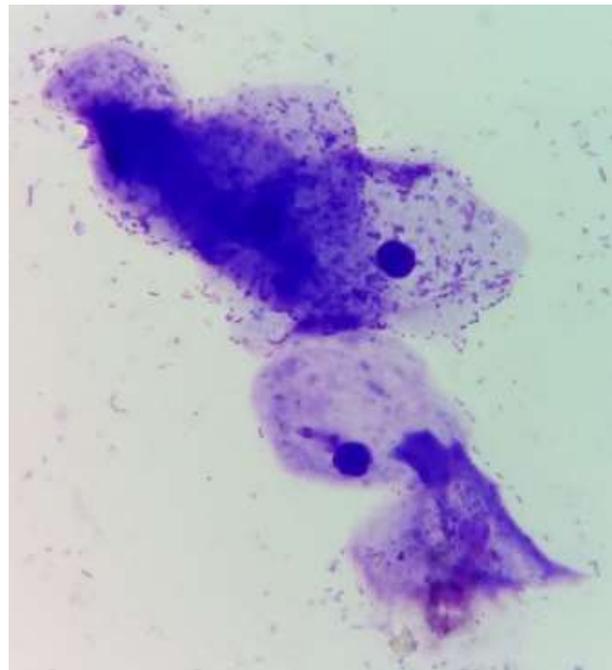


Figura 2. “Clue Cells” de *Gardnerella vaginalis*.

Tabela 5. Prevalência de Vaginose Bacteriana segundo Critérios de Nugent

Classificação	Prevalência (%)
Normal (0 a 3)	53,01%
Intermediária (4 a 6)	38,55%
Vaginose bacteriana (≥ 7)	4,81%

DISCUSSÃO

A microbiota bacteriana das 83 mulheres deste estudo mostrou grande variedade de micro-organismos, com pequenas variações em relação a outros trabalhos sobre microbiota vaginal bacteriana.

No menacme, há níveis elevados de estrogênio que aumentam os níveis de glicogênio das células epiteliais. O metabolismo deste por algumas espécies de *Lactobacillus spp.* produz ácido láctico, resultando no pH normal da vagina de 3,8 a 4,2, faixa de difícil crescimento de *Gardnerella vaginalis* e anaeróbios. A vaginose bacteriana ocorre quando há redução do número de *Lactobacillus spp.*, diminuindo a produção de ácido láctico, resultando em aumento de pH. Este aumento favorece o crescimento de anaeróbios e *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp.* e *Atopobium vaginae*, um dos principais agentes causadores de vaginose bacteriana.¹⁸

Apesar de a menopausa ocasionar redução dos níveis de glicogênio das células epiteliais e do número de *Lactobacillus spp.* na microbiota vaginal, e consequentemente, ser considerada como fator de risco para vaginose bacteriana, não foi observado nesse estudo uma prevalência significativamente maior que a

encontrada em mulheres no menacme. Todavia, a pequena amostra estudada não traduz fidedignamente a população de mulheres menopausadas, sendo necessário novos estudos que abranjam maior número de pacientes para determinar se a menopausa, de fato, favorece a infecção por agentes causadores de vaginose bacteriana.¹⁷⁻¹⁹

De acordo com o resultado da pesquisa será possível prevenir complicações cirúrgicas ao se utilizar corretamente os antibióticos para procedimentos realizados através da manipulação da vagina, além de diminuir os gastos com medicamentos utilizados no tratamento.

CONCLUSÃO

O estudo forneceu informações relevantes a respeito da microbiota de mulheres menopausadas. Não ocorreu diminuição acentuada de *Lactobacillus*, porém a menopausa continua sendo considerada fator de risco para favorecimento de alteração da microbiota vaginal, que foi compatível com os micro-organismos presentes nos critérios de Nugent e as bactérias responsáveis pela vaginose podem ser facilmente identificadas e quantificadas.

Imagem 1

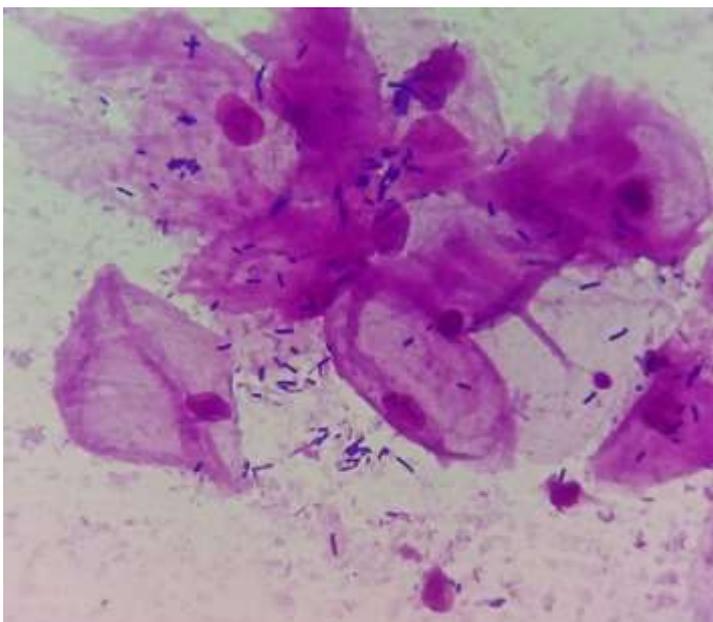
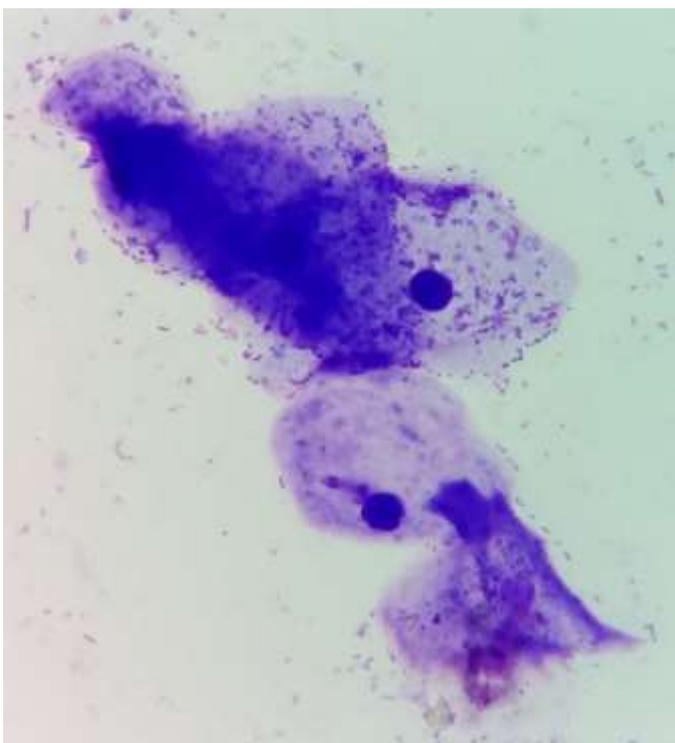


Imagem 2



REFERÊNCIAS

1. Junior JE, Cavalcante DIM. Contagem de morfotipos de *Mobiluncus* sp e concentração de leucócitos em esfregaços vaginais de pacientes com vaginose bacteriana. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2004. Rio de Janeiro, v.26 (3), 221-225.
2. Mota DA, Monteiro CA, Monteiro SG, Figueiredo PMS. Prevalência de vaginose bacteriana em pacientes que realizaram bacterioscopia de secreção vaginal em laboratório de saúde pública. *Rev Bras Clin Med*. 2012. São Paulo, v. 10 (1), 15-8.
3. Kurimori HY, Lima SMRR, Tamura1 KY, Yamada SS, Navarini A, Ueda SMY. Microbiota vaginal de mulheres após a menopausa, assintomáticas, portadoras e não portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2. *Arquivo Médico dos Hospitais e Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo*. 2013. São Paulo, v.58, 59-63.
4. Cauci S, Driussi S, De Santo D. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal microbiota changes in peri and postmenopausal women. 2002. *J. Clin Microbiol*. 40:2147-2152.
5. Pabish WL, Fihn SD, Stamm VE. Prevalence and determinants of vaginal microbiota alterations in postmenopausal women. 2003. *J Infect Dis*. 188: 1054-8. 73
6. Gonçalves AKS. Mecanismos de defesa vaginal. In: Martins NV, Ribalta JCL (eds). *Patologia do trato genital inferior: diagnóstico e tratamento*. 2005. São Paulo: Roca; p. 107-221.
7. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011. p. 868-895.
8. Baract EC.; Lima GR. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar de ginecologia*. 2005. São Paulo; Manole.
9. Lustosa AB. et al. Citologia hormonal do trato urinário baixo e da vagina de mulheres na pós-menopausa, antes e durante estrogenerapia oral e transdérmica, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2002. Rio de Janeiro, v.24 (9) 573-577.
10. Wanderley M da S et al. Vaginose Bacteriana em mulheres com infertilidade e em menopausadas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2001. Rio de Janeiro, v.23 (10) 641-646.
11. Wajchenberg LB. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2000. São Paulo, v. 44 (1).
12. Gilbert GG, Donders MD. Definition and classification abnormal vaginal flora. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2007. Belgium, v.21 (3) 355-373.
13. Campos, AAS. Estudo comparativo entre o teste do pH e do KOH versus escore de Nugent para diagnóstico da vaginose bacteriana em gestantes. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. [online]. 2012, vol.34, n.5, pp.209-214.
14. Gompel C, Koss LG. *Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas*. 1997. São Paulo, Manole.
15. Guerreiro HMN. et al. Flora vaginal e correlação com aspectos citológicos. *Revista de Saúde Pública*. 1986. São Paulo, v.20 (6) 415-420.
16. Datcu R. Characterization of the vaginal microflora in health and disease. 2013. *Dan Med J* 2014;61(4): B483 Tese PhD.

17. Cerca, NMA. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. 2015. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 212 (12), 1856–1861.
 18. Hay P. Bacterial Vaginosis. *F1000Research* 6. 2017. 1761. *PMC*. Web. 19.
 19. Vespero EC, Azevedo EMM, Pellsson M, Perugini MRE. Correlação entre critérios clínicos e critérios laboratoriais no diagnóstico de vaginose bacteriana. *Semina: Ci. Biol. Saúde*. Londrina, v. 20/21, n. 2, p. 57-66, jun. 1999/2000.
- Imagens enviadas pelo autor.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**
INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**ASSOCIAÇÃO ENTRE QUALIDADE DE VIDA E MORTALIDADE EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Association between quality of life and mortality in patients with heart failure

Roberto Ramos Barbosa¹, Luiza Dias Torres², Mayara da Silva³, Carla Campos Miranda⁴,
Ingrid Ardisson Colodete⁵, Andressa Croteletti⁶, Tiago de Melo Jacques⁷, Renato Giestas
Serpa⁸, Osmar Araujo Calil⁹, Luiz Fernando Machado Barbosa¹⁰

- 1 Mestre - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - (Professor).
- 2 Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - (Médica).
- 3, 4, 5 Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - (Acadêmico de Medicina).
- 6 Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - (Enfermeira).
- 7 Especialista/Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - (Médico).
- 8 Especialista/Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - (Professor).
- 9 Doutor - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - (Professor).
- 10 Especialista/Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia - (Professor)

Data de submissão: 27/10/2017; Data de aprovação: 02/01/2018.

Instituição: EMESCAM -

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Roberto Ramos Barbosa.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: roberto.barbosa@emescam.br

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca;
Mortalidade;
Qualidade de Vida.

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre qualidade de vida e mortalidade em médio prazo em pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC). **Métodos:** Estudo prospectivo no qual se aplicou o Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) a pacientes adultos acompanhados em serviço especializado, com preenchimento voluntário e sigiloso entre outubro de 2012 e março de 2013, em inclusão consecutiva. Após seguimento clínico de três anos, o grupo de pacientes que foi a óbito foi comparado ao grupo de sobreviventes quanto às características clínicas basais e à qualidade de vida inicial. **Resultados:** De 76 pacientes inicialmente abordados e entrevistados, 74 (97,4%) responderam o questionário e foram acompanhados clinicamente por até 3,5 anos. Na comparação entre os grupos óbito (n=8; 10,8%) e sobreviventes (n=66; 89,2%), não houve diferença quanto a idade, sexo, diabetes mellitus, tabagismo, fibrilação atrial, índice de massa corpórea, fração de ejeção pelo ecocardiograma, classe funcional, uso de betabloqueador e uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina ou antagonista do receptor de angiotensina II. O escore médio obtido no estudado foi de $40,2 \pm 24$ no grupo que evoluiu a óbito e $40,9 \pm 21$ no grupo de sobreviventes ($p=0,94$). **Conclusão:** Não foi observada associação entre qualidade de vida e mortalidade em médio prazo em pacientes portadores de IC. A influência da qualidade de vida sobre este prognóstico pode ser complexa, e o método ideal de aferição da qualidade de vida permanece indeterminado.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença proveniente de alterações funcionais do miocárdio e recebe destaque na atualidade, já que, com o aumento progressivo da expectativa de vida, vem aumentando também a incidência e a prevalência de tal patologia¹. Aproximadamente 2,3% na população geral² apresenta elevada mortalidade, podendo atingir 50% em cinco anos após o diagnóstico.³

Estima-se que 300.000 mortes nos EUA tenham a IC como causa todos os anos². Diversos fatores são associados à maior

mortalidade, como gênero, menor fração de ejeção, disfunção renal, diabetes, depressão e necessidade internações por descompensação da doença.⁴

A IC usualmente impõe grandes limitações nas atividades diárias, seja por sintomas físicos ou psicológicos,⁵ o que é associado à piora na qualidade de vida⁶. É definida como a visão que o paciente possui sobre a influência da doença na sua vida³.

Existem diversos instrumentos específicos para mensurar a qualidade de vida na IC, dentre eles, o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), um dos

mais utilizados, tanto em pesquisas quanto na prática clínica diária.^{7,8} Este questionário, além de tentar estimar a qualidade de vida do paciente, também pode ser usado para estimar a mortalidade e a necessidade de hospitalizações.^{5,7} Há evidência de que o MLHFQ é adequado e que possui validade para mensurar a qualidade de vida dos pacientes com IC, mesmo em suas diferentes versões traduzidas para diversos países, dentre eles, o Brasil.^{5,9}

O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação entre a qualidade de vida e a mortalidade em médio prazo em pacientes portadores de IC com fração de ejeção reduzida acompanhados ambulatorialmente.

MÉTODO

Trata-se de um estudo prospectivo do tipo coorte, realizado em pacientes adultos portadores de IC com fração de ejeção reduzida que preencheram o MLHFQ no momento da inclusão.

Foram incluídos os pacientes portadores de IC com fração de ejeção menor que 50% ao ecocardiograma transtorácico, de ambos os sexos, que são acompanhados regularmente na clínica de IC do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - ES.

Foram excluídos os menores de 18 anos, aqueles que não aceitaram preencher o questionário ou que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O MLHFQ é um questionário composto por 21 perguntas, que refletem aspectos físicos, emocionais e socioeconômicos dos pacientes, e cujas respostas variam entre zero e cinco pontos, no qual a nota zero

mostra que aquele aspecto não influenciou em nada a vida no último mês, enquanto 5 demonstra que determinada circunstância cursou limitação máxima. A maior pontuação no questionário é de 105 pontos, sendo que quanto maior a nota, pior a qualidade de vida.

Foi preenchida a versão do MLHFQ validada para língua portuguesa⁹ de maneira voluntária e sigilosa entre outubro de 2012 e março de 2013, em inclusão consecutiva. Após seguimento clínico de três anos, os pacientes que foram a óbito foram comparados aos sobreviventes quanto às características clínicas basais e à qualidade de vida inicial.

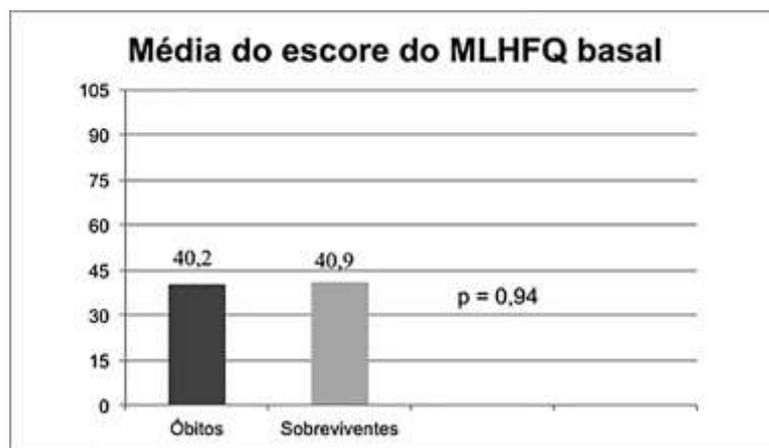
O software SPSS versão 18.0 foi utilizado para análise estatística dos dados. Foram utilizados o teste de qui-quadrado de Pearson, o teste de Fisher e o teste de t de *student*, adotando-se o nível de significância de 0,05. As variáveis categóricas foram expressas em frequências e porcentagens, e as contínuas, em médias e desvios-padrão.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os participantes da pesquisa preencheram o TCLE.

RESULTADO

Dos 76 pacientes, abordados inicialmente, 74 (97,4%) preenchiam os critérios de inclusão no estudo e responderam o questionário completamente, sendo então acompanhados clinicamente no serviço por até 3,5 anos (média $3,1 \pm 0,9$ anos). Ao final do seguimento, oito pacientes apresentaram óbito (10,8%) e 66 sobreviveram (89,2%). O desfecho final é apresentado na figura 1.

Figura 1 – Desfecho dos pacientes submetidos à terapia com Metotrexato.



Na comparação entre os grupos, não houve diferença quanto às características clínicas basais ou à taxa de uso de betabloqueadores e inibidores da enzima

conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), conforme expresso na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas basais conforme o grupo

Características	Óbitos	Sobreviventes	p
Idade (anos), média ± DP	54,1 ± 10	59,7 ± 12	0,16
Sexo masculino, n (%)	3 (37,5)	39 (59,1)	0,15
Diabetes mellitus, n (%)	3 (37,5)	25 (37,8%)	0,29
Tabagismo, n (%)	3 (37,5)	12 (18,2%)	0,15
Fibrilação atrial, n (%)	2 (25)	22 (33,3%)	0,30
IMC, média ± DP	25,6 ± 4,5	27,5 ± 6,3	0,32
Fração de ejeção, média ± DP	39% ± 6	37% ± 8	0,41
Classe funcional, média ± DP	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,9	0,72
Uso de IECA ou BRA, n (%)	8 (100)	65 (98,5)	0,89
Uso de betabloqueador, n (%)	8 (100)	65 (98,5)	0,89

DP = desvio-padrão; BRA = bloqueadores do receptor de angiotensina; IECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina; IMC = índice de massa corpórea.

A pontuação pelo MLHFQ variou de 3 a 100, e o escore médio obtido no questionário basal da amostra total foi de 40,4 ± 21,8, sendo semelhante entre os grupos óbitos e sobreviventes (Figura 1).

Legenda:

Figura 1- Qualidade de vida no momento índice de acordo com a evolução clínica no seguimento (óbito ou sobrevida) – médias dos escores do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), no qual um escore maior indica menor qualidade de vida

DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca é uma doença em ascensão em nosso meio nos dias atuais, o que se deve principalmente ao envelhecimento populacional e, por isso, já não é mais restrita aos países desenvolvidos. Por ser uma doença crônico-degenerativa, os gastos governamentais com os tratamentos aumentam exponencialmente, custeando medicações, internações, dispositivos, cirurgias e incapacitações laborais. Foi demonstrado em outras populações que a melhora da qualidade de vida desses pacientes pode reduzir a mortalidade e a necessidade de hospitalização.¹⁰

Ferramentas distintas de medição de qualidade de vida podem apresentar diferentes poderes de estratificação prognóstica na IC. Desta forma, ainda permanece controverso o método ideal de aferição desta variável, e dados da literatura podem divergir, estando disponíveis questionários gerais e doença-específicos. Para o MLHFQ, o domínio de componente físico parece se associar a aumento de mortalidade em longo prazo, mas análise ajustada não coloca o escore total como preditor independente.¹¹

No presente estudo, comparando-se pacientes que foram a óbito e sobreviventes em três anos de seguimento, não se observou diferença nos escores médios do MLHFQ aplicado no momento da inclusão. Além disso, as características clínicas basais também foram semelhantes estatisticamente, assim como a taxa de uso de betabloqueadores e de IECA/BRA. Outros fatores prognósticos da população estudada podem ter desempenhado papel decisivo, tais como outras doenças, condições socioeconômicas ou evolução clínica desfavorável.

A magnitude da associação entre qualidade de vida e sobrevida pode ser comparada à de outros preditores já conhecidos de

mortalidade na IC, como diabetes ou hospitalizações prévias.¹⁰ Muitas vezes, subestimada e preterida em relação a marcadores ecocardiográficos ou laboratoriais, a qualidade de vida pode informar dados valiosos às equipes de saúde, talvez em subgrupos ou populações ainda a serem definidas.¹²

Identificamos ampla variação no escore MLHFQ, inicialmente aplicado na população com IC. A média encontrada em nosso estudo foi semelhante à de outros estudos.^{4,11,13} A menor mortalidade deste em comparação com outros estudos provavelmente se deveu a um perfil de risco mais baixo, com uma fração de ejeção média acima de 30%.

Estudo espanhol encontrou mortalidade total de 69,7% em sete anos de seguimento de 433 pacientes com IC. Os sobreviventes apresentaram um escore MLHFQ médio de 46 pontos, enquanto os que evoluíram para óbito, 51 pontos (razão de risco ajustada = 1,26; intervalo de confiança (IC) 95% 0,97 - 1,64).¹¹ Pesquisadores da Holanda realizaram análise de 152 pacientes portadores de IC com seguimento de 18 meses, observando mortalidade de 34%. Nesta, o escore MLHFQ médio foi de 42 entre os sobreviventes, e de 52 entre os que foram a óbito ($p = 0,02$), sendo que um escore > 37 apresentou risco relativo de 3,24 (IC 95% 1,38 - 7,62) para mortalidade.⁴

Outro estudo holandês, com 661 pacientes provenientes de 17 centros, observou mortalidade de 42% em três anos, com MLHFQ médio de 44 no momento da inclusão. A comparação entre os grupos sobreviventes e os não-sobreviventes demonstrou diferença significativa para o escore do MLHFQ (42 ± 22 vs. 47 ± 19 , $p = 0,010$). Um aumento de 10 pontos no escore foi associado a um aumento de 7% na mortalidade.¹³ Alla et al., por sua vez, avaliaram 108 pacientes portadores de IC na França, evidenciando mortalidade de

24% em um ano e associaram uma piora de 10 pontos no escore de MLHFQ a um risco 23% maior de óbito ($p = 0,03$). Contudo, após análise ajustada, este achado mostrou-se não-significativo, o que foi atribuído ao pequeno tamanho amostral.¹⁴

Nos Estados Unidos, análise realizada com 313 pacientes portadores de IC associou piores escores no MLHFQ a pacientes mais jovens, menos instruídos e com menor capacidade funcional. Neste estudo, para cada ponto adicional no MLHFQ, o risco de um evento cardíaco no seguimento aumentou até 1,6%.¹⁵

Estudo brasileiro incluiu 101 pacientes com IC acompanhados em serviços públicos de saúde e obteve escore médio do MLHFQ de 37,5.² Outro estudo, mais recente, observou, através de um questionário não-específico, baixa qualidade de vida em pacientes com IC, quando comparados à população sem IC.¹⁶

Deve-se lembrar que o prognóstico na IC grave e sintomática, por si só, é pobre, com elevada morbimortalidade. A qualidade de vida é um dos aspectos que ganham notoriedade, uma vez que novas terapias apresentam potencial de aumento de sobrevida. Melhorar sintomas e qualidade de vida dos pacientes portadores de IC já é uma meta do tratamento, que deve ser buscada em conjunto com a redução da mortalidade por causas arrítmicas ou mecânicas.

REFERÊNCIAS

1. Escobar A, García-Pérez L, Navarro G, Bilbao A, Quiros R; CACE-HF Score group. A one-year mortality clinical prediction rule for patients with heart failure. *Eur J Intern Med*. 2017; S0953-6205(17): 30257-1.
2. Santos JJA, Plewka JEA, Brofman PRS. Qualidade de vida e indicadores clínicos na insuficiência cardíaca: análise multivariada. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (2): 159-66.

Apesar de relevante e inédito na população local, este estudo traz limitações, como o tamanho amostral reduzido e o fato de não ter sido aplicado periodicamente o questionário para se avaliar evolutivamente a qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Não foi observada associação entre a qualidade de vida pelo MLHFQ e a mortalidade em médio prazo entre pacientes com IC. A IC é uma doença complexa, com repercussões sistêmicas importantes, e o melhor método para se aferir a qualidade de vida desses pacientes permanece incerta. Estudos maiores são necessários para avaliar a importância da qualidade de vida sobre o prognóstico e complicações de pacientes com IC.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

O presente estudo não está vinculado a programas de pós-graduação.

3. Erceg P, Despotovic N, Milosevic DP, Soldatovic I, Zdravkovic S, Tomic S, et al. Health-related quality of life in elderly patients hospitalized with chronic heart failure. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 1539-46.
4. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart*. 2003; 89 (6): 605-9.
5. Garin O, Ferrer M, Pont À, Wiklund I, Van Ganse E, Vilagut G, et al. Evidence on the global measurement model of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Qual Life Res*. 2013; 22 (10): 2675-84.
6. Cruz FD, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Chizzola PR, Souza GE, Moreira LF, et al. Effect of a sequential education and monitoring programme on quality-of-life components in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12 (9): 1009-15.
7. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev*. 2014; 19 (3): 359-67.
8. Bilbao A, Escobar A, García-Perez L, Navarro G, Quirós R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14:23.
9. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validação da versão em português do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):39-44.
10. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, García AN, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (11): 1274-9.
11. Zuluaga MC, Guallar-Castillón P, López-García E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12 (12): 1372-8.
12. Barbosa RR, Franklin RV, Stefenoni AV, Moraes VD, Jacques TM, Serpa RG, et al. Análise da qualidade de vida em homens e mulheres portadores de insuficiência cardíaca. *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(2):593-99.
13. Hoekstra T, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15 (1): 94-102.
14. Alla F, Briançon S, Guillemin F, Jullière Y, Mertès PM, Villemont JP, et al. Self-rating of quality of life provides additional prognostic information in heart failure. Insights into the EPICAL study. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4 (3): 337-43.
15. Wu JR, Lennie TA, Frazier SK, Moser DK. Health-related quality of life, functional status and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2016; 31 (3): 236-44.
16. Jorge AJL, Rosa MLG, Correia DMS, Martins WA, Ceron DMM, Coelho LCF, et al. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com e sem insuficiência cardíaca na atenção primária. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109 (3): 248-252.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**
INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

RISCO DE QUEDA E DEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM IDOSOS RESTRITOS AO LAR

The influence of risk of falling on functional dependence of homebound elderly

Morghana Ferreira Ambrosim¹, Taynara Ribeiro Batalha², Fabiola dos Santos Dornellas Oliveira³, Christiane Boaventura Lourenço⁴, Vanezia Gonçalves da Silva⁵

- 1 Fisioterapeuta formada pela EMESCAM, mestranda em educação física - fisiologia do exercício, na UFES - (Fisioterapeuta).
- 2 Fisioterapeuta formada pela EMESCAM, residente no setor de fisioterapia oncológica na UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo. SP. - (Fisioterapeuta).
- 3 Fisioterapeuta formada pela EMESCAM, mestre em políticas públicas pela EMESCAM. - (Fisioterapeuta e professora.).
- 4 Fisioterapeuta formada pela EMESCAM, mestre pela Universidade estadual de campinas-SP e Doutora pela McGill University Montreal, Canadá - (Fisioterapeuta e Professora).
- 5 Enfermeira formada pela EMESCAM e mestre em políticas públicas. - (Enfermeira e Professora)

Data de submissão: 10/11/2017; Data de aprovação: 10/01/2018.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Morghana Ferreira Ambrosim

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: morghana_ambrosim@hotmail.com

Palavras-chave

Assistência Integral à Saúde;
Autonomia Pessoal;
Equilíbrio Postural

Resumo

Objetivo: identificar a influência dos fatores sociodemográficos, presença do cuidador e risco de quedas na dependência funcional de idosos restritos ao lar. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal descritivo durante a execução do PRO PET Saúde - EMESCAM. A independência funcional foi avaliada pela medida de independência funcional (MIF), enquanto o risco de quedas por meio da escala de TINETTI. **Resultados:** Participaram do estudo 155 idosos. Quando analisada a influência do total da Tinetti sobre a dependência funcional, sem ajustar pelos demais fatores sociodemográficos, observa-se um aumento no score na Tinetti, reduzindo a chance de ser dependente funcional (OR 0,83, p

INTRODUÇÃO

O aumento da sobrevida da população é um fenômeno mundial que se manifesta de maneira distinta entre os diversos países do mundo. Nos países desenvolvidos, esse processo ocorre devido à queda da mortalidade, aos avanços na medicina, à urbanização adequada das cidades, à melhoria nutricional, à elevação dos níveis de higiene pessoal e ambiental e aos avanços tecnológicos. Já em países em desenvolvimento, como o Brasil, está associado à queda na taxa de fecundidade, e no aumento da expectativa de vida, evidenciado pelas melhorias na saúde, aliado aos avanços tecnológicos¹⁻².

O envelhecimento pode ser conceituado como um processo dinâmico e progressivo, no qual ocorrem alterações morfológicas, bioquímicas, funcionais³ e também alterações no sistema nervoso central (SNC), comprometendo a função neuromuscular, evidenciado por alterações no equilíbrio, diminuição da resposta reflexa, perda de fibras musculares, alteração na porcentagem de tecido muscular contrátil, déficit na inervação muscular e decréscimo da força e função muscular, com consequente atrofia

muscular, aumentando assim, a perda da densidade mineral óssea (osteoporose e sarcopenia)⁴⁻⁵. Essas alterações levam a incapacidades funcionais, limitando a execução das atividades de vida diária (AVDs), como caminhar, levantar-se, manter o equilíbrio postural e prevenindo-se contra quedas iminentes⁴.

No Brasil, cerca de 30% dos idosos caem ao menos uma vez ao ano e a incidência de quedas aumenta com o avançar da idade, ocorrendo em mais de um terço das pessoas com 60 anos ou mais. Segundo um estudo realizado em 2015, dos 8.142.342 óbitos no Brasil, entre 1997 e 2010, de pessoas com mais de 60 anos, 0,61% foram óbitos por quedas, e destes 50,6% ocorreram entre a população de 80 anos ou mais⁵⁻⁶⁻⁷. O resultado é a maior procura dos idosos por serviços de saúde, promovendo internações hospitalares mais frequentes, maior tempo de ocupação do leito, quando comparado a outras faixas etárias e maior número de óbitos entre idosos. Sendo assim, as quedas em idosos representam importante problema de saúde pública e geram gastos à saúde de três a sete vezes mais altos que o custo médio da população, e ao sistema de assistência social. As quedas podem promover ou acentuar os

estados mórbidos, tendo também em vista as suas consequências biopsicossociais, como dificuldade de locomoção, medo de queda recorrente, limitações nas atividades instrumentais de vida diária, restrição ao lar, diminuição na independência, autonomia e qualidade de vida⁶⁻⁷⁻⁸, podendo contribuir com a dependência funcional. Todas essas incapacidades funcionais e limitações nas atividades e participações fazem com que o idoso seja restrito ao ambiente doméstico e necessite de auxílio constante de um cuidador que auxilie em suas atividades, o que é definido como dependência funcional⁹. Esta dependência funcional, por sua vez, leva à progressiva reclusão social, com tendência ao sedentarismo, déficit cognitivo, perda de autoestima e abandono de autocuidados¹⁰ e, conseqüentemente, ao desenvolvimento e/ou agravamento de doenças e condições de saúde. Segundo o IBGE, em 2010, 12% dos habitantes de Vitória, Espírito Santo, possuíam 60 anos ou mais. No estudo conduzido por Pampolim et al.¹², em 2017, foi visto que a prevalência de dependência funcional (DF), influenciada por fatores sócio demográficos e econômicos em idosos restritos ao lar, foi de 48%, mas existem outros fatores que podem influenciar na DF do idoso restrito ao lar, e não há evidências do quanto a deficiência do equilíbrio e risco de quedas influencia na incapacidade e DF desses idosos¹², o que torna este esse conhecimento importante tanto para os profissionais de saúde quanto para as políticas públicas, uma vez que se faz necessário o desenvolvimento de programas de prevenção e promoção da educação relacionado às quedas.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é identificar a influência dos fatores sociodemográficos, a presença do cuidador e o risco de quedas na dependência funcional de idosos restritos ao lar.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise secundária do banco de dados do estudo denominado “Perfil sócio demográfico e de saúde dos idosos restritos ao lar e acamados de uma unidade de saúde da família do Município de Vitória- ES”, realizado pelo PRO-PET Saúde (Programa Nacional de Reorientação da Formação Profissional em Saúde e Programa de Ensino pelo Trabalho para a Saúde), vinculado à EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória) e à Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo e Secretaria Municipal de Saúde de Vitória. Caracteriza-se por um estudo transversal de abordagem quantitativa com amostra de conveniência e coleta de dados realizada no período de abril a novembro de 2014. Foram incluídos no presente estudo indivíduos com 60 anos ou mais, restritos ao lar (não acamados, o que os caracteriza como restritos ao leito), adscritos no território da Unidade de Saúde da Família Dr. José Moisés e que aceitaram participar da pesquisa 155 idosos, mediante assinatura (do idoso ou responsável) do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos idosos incapazes de realizar o teste de TINETTI; que não possuíam cuidador apto para tal; que apresentaram recusa ou restrição da família para participar do estudo; casos de óbito e/ou migração para outra região durante a realização da coleta de dado. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM sob o protocolo número 567.990.

Os dados foram obtidos por meio de entrevista face a face, realizadas na residência dos idosos por acadêmicos dos cursos de fisioterapia, enfermagem e medicina da EMESCAM, previamente treinados pela pesquisadora principal, e acompanhados por ACS. Todos os participantes foram submetidos a uma

entrevista semiestruturada para coletar informações referentes ao perfil sociodemográfico, como idade, sexo, raça e condição socioeconômica e em seguida os idosos foram submetidos à avaliação da capacidade funcional e do risco de queda.

A capacidade funcional foi avaliada pela Medida de Independência Funcional (MIF), escala criada na década de 1980 com o objetivo de desenvolver um instrumento capaz de medir o grau de solicitação de cuidados de terceiros que o paciente com deficiência exige para realização de tarefas motoras e cognitivas, e assim determinar quais os cuidados necessários a serem prestados para que o paciente realize as AVDs¹³.

A escala MIF tem por objetivo avaliar a funcionalidade física e cognitiva por meio de 18 itens, em relação a seis dimensões: autocuidados, controle de esfíncteres, transferências, locomoção, comunicação e cognição social. Para cada dimensão, o idoso é avaliado com uma pontuação de 0 a 7, sendo valor 0 correspondente à dependência total e o valor 7 correspondente à realização de tarefas de forma independente. A pontuação da MIF apresenta scores totais variando entre 18 e 126 pontos. Uma vez que a avaliação foi feita no próprio domicílio do idoso, não houve a necessidade de se utilizar nenhum recurso especial para simular condições de vida diária, entretanto vale ressaltar que, como orientado pelo Ministério da Saúde, quando um item não pôde ser avaliado/respondido, foi concedido a pontuação 1. O resultado total da MIF determinou a presença ou não de DF¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶. Foram considerados dependentes aqueles indivíduos com pontuação ≤ 103 pontos, onde pontuações inferiores indicam dependência funcional¹³⁻¹⁶.

O risco de quedas foi avaliado pelo teste de TINETTI, que tem sido usado para avaliar o equilíbrio e as anormalidades da marcha. O teste consiste de 16 itens, em que 9 são

para o equilíbrio do corpo e 7 para a marcha. O Teste de TINETTI classifica os aspectos da marcha como a velocidade, a distância do passo, a simetria e o equilíbrio em pé, o girar e também as mudanças com os olhos fechados. A contagem para cada exercício varia de 0 a 1 ou de 0 a 2, com uma contagem mais baixa que indica uma habilidade física mais pobre. A pontuação total é a soma da pontuação do equilíbrio do corpo e a da marcha. A pontuação máxima é de 12 pontos para a marcha, de 16 para o equilíbrio do corpo e de 28 para a total¹⁶⁻¹⁷.

A análise dos dados foi realizada através do programa de estatística (IBM, SPSS 20.0). As características descritivas dos idosos foram apresentadas como média e desvio padrão para as variáveis contínuas e como frequência e porcentagem para as variáveis ordinais e nominais. Para identificar a influência dos fatores sociodemográficos, presença do cuidador, risco de queda, e marcha na dependência funcional, foi realizada uma análise de regressão ordinal, onde o nível de dependência funcional (0 independente ou 1 dependente) é a variável dependente e as variáveis sociodemográficas (idade, sexo, raça, renda idoso, renda familiar) risco de queda (baixo, moderado e alto), capacidade da marcha e presença do cuidador como variáveis independentes. Adotou-se um nível de significância de 5% para todas as análises.

RESULTADOS

A população total de idosos cadastrados na Unidade de Saúde Dr. José Moyses, em fevereiro de 2014, era de 4.832, dos quais 212 participaram da coleta de dados, destes, 167 eram restritos ao lar. Após a análise dos critérios de inclusão, a amostra do presente estudo é de 155 idosos restritos ao lar. A tabela 1 apresenta as características sociodemográficas da

amostra. Pode-se observar que 54,8 % da amostra encontra-se com idade entre 81 e 90 anos, com uma correlação com o risco de quedas estatisticamente significativa, sendo 78,6% do sexo feminino, e predomínio da raça branca com 72,2%. Dos 155 participantes, 79,6% possuíam cuidador e 35,1% dos idosos participantes moravam com apenas uma pessoa. Em

relação ao risco de quedas, 27,7% possuíam de moderado a alto risco de quedas com pontuação entre 19 e 22 ou 0 e 18, respectivamente. Os idosos foram classificados de acordo com a escala de independência funcional (MIF) em dependentes, representando 30,32% da amostra e independentes representando 67,09%.

Tabela 1 – Características sociodemográficas de idosos restritos ao lar adscritos à USF Dr. José Moysés quanto à escala TINETTI e MIF.

	Amostra Total (n=155)	Independente (n=104)	Dependente (n=47)	Valor de p
		n (%)		
Faixa etária				
60-70	11 (7,1)	6 (5,7)	5 (10,2)	
71-80	43 (27,7)	26 (24,5)	17 (34,7)	0,085
81-90	85 (54,8)	63 (59,4)	22 (44,9)	
>90	16 (10,3)	11 (10,4)	5 (10,2)	
Quarta idade				
Sim	101 (65,2)	74 (69,8)	27 (55,1)	0,055*
Não	54 (34,8)	32 (30,2)	22 (44,9)	
Sexo				
Feminino	121 (78,6)	90 (84,9)	31 (64,6)	0,005*
Masculino	33 (21,4)	16 (15,1)	17 (35,4)	
Raça				
Pardo	28 (18,5)	18 (17,3)	10 (21,3)	0,33
Branco	109 (72,2)	75 (72,1)	34 (72,3)	
Negro	11 (7,3)	8 (7,7)	3 (6,4)	
Amarelo	3 (2)	3 (2,9)	0 (0)	
Escolaridade				
Analfabeto	36 (25,9)	25 (26)	11 (25,6)	0,28
Até 4 anos	43 (30,9)	30 (31,3)	13 (30,2)	
De 5 a 8 anos	35 (25,2)	26 (27,1)	9 (20,9)	

De 9 a 11 anos	16 (11,5)	10 (10,4)	6 (14)	
Acima de 11 anos	9 (6,5)	5 (5,2)	4 (9,3)	
Situação conjugal				
Casado (a)	39 (25,2)	24 (22,6)	15 (30,6)	
Solteiro (a)	15 (9,7)	12 (11,3)	3 (6,1)	0,07
Viúvo (a)	94 (60,6)	66 (62,3)	28 (57,1)	
Divorciado/Separado (a)	7 (4,5)	4 (3,8)	3 (6,1)	
Presença de filhos				
Sim	137 (88,4)	95 (89,6)	42 (85,7)	0,32
Não	18 (11,6)	11(10,4)	7 (14,3)	
Renda familiar				
Até 1 salário mínimo	14 (13,5)	13 (18,8)	1 (2,9)	0,010*
Entre 1 e 4 salários	51 (49)	32 (46,4)	19 (54,3)	
Entre 4 e 10 salários	28 (26,9)	14 (20,3)	14 (40)	
Acima de 10 salários	11 (10,6)	10 (14,5)	1 (2,9)	
Renda do idoso				
Não possui renda	2 (1,6)	1 (1,2)	1 (2,6)	
Até 1 salário mínimo	64 (51,2)	47 (54,7)	17 (43,6)	0,44
Acima de 4 salários	59 (47,2)	38 (44,2)	21 (53,8)	
Moradores				
Sozinho	18 (11,7)	14 (13,3)	4 (8,2)	
1 pessoa	54 (35,1)	35 (33,3)	19 (38,8)	0,6
Acima de 2 pessoas	82 9 (53,2)	56 (53,3)	26 (53,1)	
Cuidador				
Sim	117 (79,6)	72 (72,7)	45 (93,8)	0,002*
Não	30 (20,4)	27 (27,3)	3 (6,3)	
Risco de quedas				
Baixo	28 (18,1)	23 (21,7)	5 (10,2)	<0,001*
Moderado/Alto	43 (27,7)	37 (34,9)	6 (12,2)	

Tabela 2 – Características sociodemográficas de idosos restritos ao lar adscritos à USF Dr. José Moysés quanto à escala TINETTI e MIF

Variáveis	Amostra Total (n=155)	Independente (n=104)	Dependente (n=47)	Valor de p
	Mediana (min,máx)			
Idade	82.9 ± 7.5	83 (64,100)	83 (63, 103)	0,28
Tinetti Equilíbrio	10.26 ± 3.5	11 (2,16)	7 (1,16)	
Marcha	6.88 ± 3.37	8 (2,12)	4 (0,12)	< 0,001*
Total	17.2 ± 6.4	20 (7,28)	12 (1,28)	
MIF				
Cognitivo	28.33 ± 8.69	34 (18,35)	20 (5, 35)	
Motor	74.44 ± 19.39	85 (69, 91)	56 (13, 88)	< 0,001*
Total	102.77 ± 25.43	116 (104, 126)	79 (18,102)	

*p<0,05

USF = Unidade de Saúde da Família

Na tabela 3, quando verificados os resultados da análise de Regressão Logística Binária, observamos que os fatores que mais influenciaram na dependência funcional do idoso são a renda do próprio idoso (p 0,039), o domínio de marcha do Tinetti (p 0,037), a

presença de cuidador (p 0,019). Em contrapartida, as outras variáveis independentes, como sexo, idade, raça filhos, escolaridade, situação conjugal, quantidade de moradores, renda familiar e Tinetti equilíbrio não apresentaram influência estatisticamente significantes.

Tabela 3 – Regressão Logística Binária entre as variáveis sociodemográficas e econômicas e a presença de dependência funcional em idosos restritos ao lar, adscritos à Unidade de Saúde da Família.

Variáveis Independentes	OR	IC95%	p
Idade	0.83	0,68 – 1,01	0,063
Sexo	0,13	0,01 – 1,53	0.106
Raça			
Branco (Referência)			
Pardo	3,33	0,50 – 22,08	0,210
Negro	0,47	0,01 – 13,45	0,661

Outros	0,00	0,00 – 0,00	1
Filhos	0,22	0,00 – 7,17	0,39
Escolaridade			
Analfabeto (Referência)			
Até 4 anos	0,38	0,05 – 3,26	0,38
De 5 a 8 anos	0,70	0,06 – 7,89	0,77
De 9 a 11 anos	0,026	0,00 – 2,08	0,10
Acima de 11 anos	0,06	0,00 – 2,82	0,15
Situação Conjugal			
Casado (Referência)			
Viúvo	2,24	0,22 – 22,51	0,494
Solteiro	0,44	0,00 – 47,7	0,734
Outros	2,58	0,04 – 153,50	0,649
Quantidade de Moradores no domicílio			
Renda Idoso	8,52	1,11 – 65,30	0,039
Renda familiar	3,07	0,75 – 12,59	0,119
Presença de cuidador			
Tinetti Marcha	0,55	0,31 – 0,96	0,037
Tinetti Equilíbrio			
Baixo risco de quedas (Referência)			
Moderado risco de quedas	1,14	0,02 – 58,20	0,94
Alto risco de quedas	0,33	0,00 – 50,98	0,67

OR – OddsRatio; IC – Intervalo de Confiança; SM = Salário Mínimo * p < 0,05

DISCUSSÃO

Em linhas gerais, o perfil dos idosos deste estudo consistiu-se em: idosos entre 81 e 90 anos, do sexo feminino, autodeclarados brancos, com baixa escolaridade, viúvos, com filhos e cuidador, de baixa renda e residindo em casas com menos de duas pessoas. Tais características reafirmam o que já vem sendo evidenciado na literatura,

ressaltando o aumento da longevidade e da feminilização do envelhecimento¹⁸⁻¹⁹.

Desta forma, encontramos que a grande maioria (78,6%) dos idosos estudados eram do sexo feminino, corroborando com estudos de Lopes et al., 2014¹⁹ e Clares et al., 2011²⁰. Na comparação entre os grupos, as idosas continuaram sendo maioria, entretanto, observamos uma diminuição da frequência de mulheres no

grupo de idosos dependentes, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,005$). Gomes, Nascimento e Araújo 2007²⁰ mostram que as mulheres se cuidam mais, realizam a maior/todas as atividades domésticas, cuidam dos filhos e são mais ativas, o que pode estar contribuindo para um envelhecimento mais ativo, saudável e independente.

No que tange à idade, foi observado que os idosos pertencentes à quarta idade (≥ 80 anos) apresentaram significativamente maior dependência funcional ($p=0.055$), resultado já esperado, uma vez que o processo de envelhecimento representa sobrecarga para todos os sistemas, podendo deixar o idoso vulnerável a quedas e a outros comprometimentos funcionais²¹. Observou-se, ainda, que a diminuição gradual da capacidade funcional está relacionada ao progressivo aumento da idade, e estudos de Alves, Leite e Machado 2012²³, mostraram que com o avançar da idade a probabilidade de o idoso apresentar comprometimento da capacidade funcional aumenta consideravelmente.

Mello, Engstrom e Alves 2014²⁴ caracterizaram a dependência funcional com o fato de uma pessoa necessitar de ajuda ou precisar de assistência para realizar uma atividade, ou não conseguir realizar uma tarefa. Com o avançar da idade, alterações pertinentes ao processo do envelhecimento aparecem e, por vezes, a presença do cuidador se torna importante²⁴.

Entretanto, em alguns casos a presença do cuidador pode acelerar o declínio funcional natural ao processo de envelhecimento, uma vez que o idoso pode ficar acomodado e ir gradualmente deixando de fazer suas atividades, como visto no estudo de Pampolim et al, 2017¹². Macedo et al, 2012 relatam que a dependência do idoso em algumas situações não está associada apenas à habilidade de realizar uma tarefa,

mas também à expectativa das outras pessoas em relação ao que o idoso é capaz de fazer e das oportunidades dadas a ele por essas pessoas. Dessa forma, um ambiente muito protetor, que não estimula a independência do idoso, e onde os familiares/cuidadores acabam fazendo tarefas que o idoso ainda seria capaz de executar sozinho ou com pouca ajuda, auxilia no seu declínio funcional¹².

Neste estudo, identificamos que, como esperado, a presença do cuidador no grupo de idosos dependentes foi significativamente ($p=0,002$) maior. Amendola, Oliveira e Alvarenga 2011²⁵ destacaram a importância de o cuidador saber identificar e lidar com o grau de dependência do idoso, de forma que este deva ajudar apenas no que realmente é necessário e evitar a superproteção e o aumento da dependência do idoso²⁵. Segundo Ursine; Cordeiro; Moraes 2011,²⁶ a restrição ao domicílio que pode ser promovida pela superproteção familiar e pela presença do cuidador é um processo insidioso e dinâmico, podendo ser modificado ou prevenido, se houver adaptação do ambiente e intervenção adequada em seus fatores de risco. A restrição do idoso ao ambiente doméstico une a dependência funcional ao aumento do risco de comorbidades e à perda de autonomia²⁶.

Sabendo que as quedas podem gerar agravantes na saúde do idoso e dessa forma contribuir com aumento da morbimortalidade, os familiares optam pela presença do cuidador, buscando prevenir complicações. Segundo Machado et al. 2009²⁷ e Soares et al. 2011²⁸, as quedas podem afetar a capacidade funcional, a autonomia e o nível de dependência do idoso, por estar associada a modificações anatômicas atribuídas ao processo natural de envelhecimento e a diversas patologias que podem levar o idoso a necessitar de auxílio. Sendo assim,

a prevenção das quedas é um item essencial para a saúde do idoso, e uma situação que envolve cuidadores, familiares e profissionais de saúde, uma vez que esta situação pode influenciar diretamente na funcionalidade do idoso²⁷⁻²⁸⁻²⁹.

Segundo Ribeiro et al. 2015⁵, a avaliação da funcionalidade do idoso é um parâmetro importante na prática da gerontologia, por fornecer informações relevantes sobre sua saúde e sobre a necessidade de ajuda de terceiros para a realização das atividades de vida diária. A avaliação funcional pode ser realizada por meio de diversos instrumentos, entre eles a Medida da Independência Funcional (MIF). Identificamos que 47 idosos foram classificados como dependentes. De acordo com a MIF, 93,8% apresentam cuidador, demonstrando que a dependência pode ser um preditor para a presença de cuidador, corroborando com os estudos realizados por Alves et al. 2007³⁰ e Colomé et al. 2011³¹ que demonstram forte influência das doenças crônicas relacionadas ao idoso na capacidade funcional, e que quando comprometem a autonomia, pode tornar necessária a presença de um cuidador para prestar assistência ao mesmo⁵⁻³⁰⁻³¹.

Os resultados da análise de Regressão Logística do presente estudo mostram que os fatores que mais influenciam na dependência funcional do idoso são: a renda do idoso ($p=0,039$), o domínio de marcha do Tinetti ($p=0,037$), a presença de cuidador ($p=0,019$), corroborando com o trabalho de Pampolim et al, 2017, que encontraram uma influência de 48% dos fatores sociodemográficos da dependência funcional do idoso com a presença do cuidador, sendo este um forte e significativo preditor deste desfecho. No presente estudo, observamos que além destes fatores sociodemográficos o risco de quedas também favorece a dependência funcional em mais 27,7%¹².

A funcionalidade é definida como a integridade das estruturas, as funções físicas e mentais do indivíduo, permitindo que executem atividades e participem em um contexto social de forma independente. A incapacidade do idoso tem implicações importantes para a família, a comunidade, o sistema de saúde e para sua própria vida, uma vez que leva a maior vulnerabilidade e dependência, e contribui para a redução do bem-estar e da qualidade de vida dos idosos³².

Ao verificarmos a relação da capacidade funcional com a renda, encontramos que quanto maior a renda menor a probabilidade de o idoso apresentar uma pior capacidade funcional. Já a escolaridade se apresentou como um fator protetor. Esse fato justifica-se pelo princípio de que indivíduos idosos com nível educacional mais elevado são menos prováveis de se expor a fatores de risco para doenças e de se submeter a condições de trabalho inadequadas.

Dessa forma, a dependência dos idosos pode ocorrer não apenas pelo processo natural do envelhecimento, mas também devido à grande proteção familiar, à presença de um cuidador e principalmente pelo risco aumentado de quedas. E que o envelhecimento a dependência e a presença do cuidador exigem novas formas de assistência por parte dos profissionais da área da saúde. É sabido que o risco para quedas, aumenta proporcionalmente com o número de fatores de risco, por ser um evento que dificilmente é resultado de um fator isolado. Daí a importância de a Fisioterapia agir preventivamente em relação às quedas e consequentemente contribuir com a independência dos idosos, procurando atuar sobre a maior quantidade possível desses fatores³³.

CONCLUSÃO

Concluimos que os fatores sociodemográficos e a presença do cuidador aumentam a dependência funcional do idoso restrito ao lar e que o risco de quedas aumenta ainda mais esse quadro.

Compreendemos que o crescimento populacional que está ocorrendo mediante a um processo contínuo de automação das práticas cotidianas e avanços tecnológicos, onde se observa cada vez mais a dispensação dos grupamentos musculares nas atividades básicas do dia a dia, tais como, controle remoto, elevadores, acesso a auxílio de terceiros, entre outros, demonstra que há uma lacuna no

conhecimento científico, ávido por novas pesquisas que busquem evidenciar e corrigir as principais intervenções negativas que podem interferir no processo de envelhecimento ativo, saudável e vital.

A reabilitação atua realizando fortalecimento muscular, treino de marcha – em terrenos estáveis e instáveis, além de promover melhora da postura e da resposta adaptativa proprioceptiva. Quando associada a outros quadros patológicos, é essencial que a intervenção esteja voltada para a readequação cognitiva, motora, sensorial do paciente. Outras estratégias importantes envolvem a melhora da flexibilidade e a prevenção de deformidades.

REFERÊNCIAS

1. MÁRCIA R.S.S; BARBOSA M; GUSMÃO J.L; FARO A.C.M; LEITE R.C.B. A situação social do idoso no Brasil: uma breve consideração. *Acta. Paul. Enferm.* 2005;18(4):422-6.
2. CASTIGLIONI A.H. Envelhecimento da população em Vitória, Espírito Santo (Brasil). III Congresso da Associação Latino Americana de População, ALAP, realizado em Córdoba. Argentina, de 24 a 26 de setembro de 2008.
3. FILHO E.T.C. Fisiologia do envelhecimento. In: Netto M.P. *Gerontologia: A velhice e o envelhecimento em visão globalizada.* São Paulo: Atheneu; 2005.
4. DAVINI R.; NUNES C. V. Alterações no sistema neuromuscular decorrentes do envelhecimento e o papel do exercício físico na manutenção da força muscular em indivíduos idosos. *RevBrasFisioter.* 2003;7(3):201-7.
5. RIBEIRO D. K. M.N; et al. Contributory factors for the functional independence of oldest old. *RevEscEnferm USP.* 2015;49(1):87-93.
6. MATSUDO S. M.; MATSUDO V. K. R.; NETO T. L. D. B. Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, neuromotoras e metabólicas da aptidão física. *RevBrasCienc e Mov.* 2000;8(4):21-32.
7. MACIEL A. C. C.; GUERRA R. O. Fatores associados à alteração da mobilidade em idosos residentes na comunidade. *RevBrasFisioter.* 2005;9(1):17-23.
8. KAUFFMAN, T.L. et al. *Manual de Reabilitação Geriátrica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
9. STUBBS, B. et al. Pain and the Risk for Falls in Community-Dwelling Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2014;95(1):175-87.

10. JAHANA, K.O; DIOGO M. J.D. Saúde coletiva- Quedas em idosos: Principais causas e consequências. Editora Bolina-SP; 2007;17(4):148-153.
11. IBGE. Censo demográfico 2010: resultados da amostra características da população. 2010. [serial on the Internet]. Available from: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=320530&idtema=90&search=espirito-santo|vitoria|censo-demografico-2010:-resultados-da-amostra-caracteristicas-da-populacao>>.
12. PAMPOLIM, G.; LOURENÇO, C.; SILVA, V. G.; COELHO, M. C. R.; SOGAME, L. C. M. Prevalência e fatores associados a dependência funcional em idosos restritos ao lar de uma Unidade de Saúde da Família em Vitória-ES. *Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano*. No prelo 2017.
13. RIBERTO, M. et al. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *ActaFisiátrica*, 2001;1(8):45-52.
14. ALVES LC, LEITE IDC, MACHADO CJ. Factors associated with functional disability of elderly in Brazil: a multilevel analysis. *Rev SaúdePúbl*. 2010;44(3):468–78.
15. RIBERTO M, MIYAZAKI MH, JUCÁ SSH, SAKAMOTO H, POTIGUARA P. Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. *Acta Fisiatr*. 2004;11(2):3–7.
16. MACÊDO AML, CERQUIARI EAN, ALVARENGA MRM, FACCENDA O, OLIVEIRA MAC. Functional assessment of elderly with cognitive deficit. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(3):358–63.
17. SILVA J. M. N et al. Correlação entre o risco de queda e autonomia funcional em idosos institucionalizados. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, Rio de Janeiro, 2013;16(2):337-346.
18. MENDES, MRSSB; GUSMÃO, JL.; FARO ACM, LEITE RCBO. A situação social do idoso no Brasil: uma breve consideração. *Acta Paul Enferm*. 2005;18(4):422-6.
19. LOPES, FAM; MONTANHOLI, LL; SILVA, JML, OLIVEIRA, FA. Perfil epidemiológico em idosos assistidos pela estratégia saúde da família. *REAS [Internet]*. 2014;3(1):84-94.
20. CLARES, JWB; FREITAS, MC; ALMEIDA, PC; GALIZA, FT; QUEIROZ, TA. Perfil de idosos cadastrados numa unidade básica de saúde da família de fortaleza-ce. *Rev Rene, Fortaleza*, 2011;12:988-94.
21. ROMEU GOMES, R; NASCIMENTO, EF; ARAÚJO, FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. Rio de Janeiro, *Cad. Saúde Pública*, 2007;23(3):565-574.
22. FERREIRA, OGL; MACIL, SC; COSTA, SMG; SILVA, AO; MOREIRA, MASP. Envelhecimento ativo e sua relação com a independência funcional. *Florianópolis, Texto Contexto Enferm*, 2012;21(3):513-8.
23. ALVES, LC; LEITE, IC; MACHADO, CJ. Fatores associados à incapacidade funcional dos idosos no Brasil: análise multinível. *Rev SaúdePública*. 2010;44(3).

24. MELLO A.C; ENGSTROM E.M; ALVES L.C. Health-related and socio-demographic factors associated with frailty in the elderly: a systematic literature review. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro; 2014;30(6):1143-1168.
25. AMENDOLA F; OLIVEIRA M.A.C, ALVARENGAM.R.M. Influence of social support on the quality of life of family caregivers while caring for people with dependence. *RevEscEnferm USP*; 2011;45(4):880-5.
26. URSINE P.G.S; CORDEIRO H.A; MORAES C.L. Prevalência de idosos restritos em domicílio em região metropolitana de Belo horizonte (Minas Gerais, Brasil). *Cienc. Saud. Colet.* 2011;16:2953-2962.
27. MACHADO T. R. et al. Avaliação da presença de risco para queda em idosos. *Rev. Eletr. Enf.* 2009;11(1):32-8.
28. SOARES, A.G. Quedas em idosos: uma abordagem multifatorial. *BIUS.* 2011.2(2).
29. MEIRELES, AE; PEREIRA, LMS; OLIVEIRA, TG; CHRISTOFOLETTI, G; FONSECA, AL. *RevNeurocienc.* 2010;18(1):103-108.
30. ALVES L.C; et al. A influência das doenças crônicas na capacidade funcional dos idosos do Município de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*.Rio de Janeiro. 2007;23(8):1924-1930.
31. COLOMÉ I.C.S et al. Cuidar de idosos institucionalizados: características e dificuldades dos cuidadores. *Ver. Eletr. Enf.* 2011;13(2):306-12.
32. ANDRESSA DA SILVA, A.; ALMEIDA, G. J. M.; CASSILHAS, R. C.; COHEN, M.; PECCIN, M. S.; TUFIK, S.; MELLO, M. T.M. Equilíbrio, Coordenação e Agilidade de Idosos Submetidos à Prática de Exercícios Físicos Resistidos. *RevBrasMed Esporte.* 2008;14(2):88 - 93.
33. RAMOS L.R. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso, São Paulo. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2003;19(3):793-798

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**ANÁLISE DOS EFEITOS HEPATOTÓXICOS RELACIONADOS AO USO DE
METOTREXATO NO TRATAMENTO DA PSORÍASE**

Analyses of the hepatotoxic effects related to MTX use in psoriasis treatment

Izabelle Venturini Signorelli¹, João Basilio Espíndola de Souza², Maysa Gavassoni Noemann³, Paula Rodrigues Villela da Motta⁴

- 1 Mestrado profissional em Medicina pela Universidade Federal do Espírito Santo - UFES. - (Médica, Professora da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e Professora assistente da disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo.).
- 2 Pós-graduado em Dermatologia pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM. - (Médico e Professor Assistente da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM na graduação e residência médica de Dermatologia).
- 3 Graduação em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM - (Médica).
- 4 Graduação em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM - (Médica).

Data de submissão: 06/03/2018; Data de aprovação: 04/05/2018.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Paula Rodrigues Villela da Motta.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: paularvm@hotmail.com

Palavras-chave

Psoríase;
Metotrexato;
Fígado;
Transaminases.

Resumo

Objetivo: Analisar o uso do metotrexato e seus possíveis efeitos hepatotóxicos em pacientes com psoríase do ambulatório de dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Métodos:** O presente estudo é do tipo transversal, retrospectivo, descritivo, elucidativo e quantitativo. Todos os dados foram coletados mediante análise de prontuários de pacientes com psoríase moderada a grave, que utilizaram metotrexato de 2006 a 2016, do ambulatório de dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Resultados:** Dos 50 pacientes da amostra, 13 (26%) desenvolveram alteração das transaminases, sendo a retirada do metotrexato necessária em apenas 6 (12%), os quais apresentaram valor de transaminases maior que duas vezes o limite superior do intervalo de normalidade. Não houve desenvolvimento de cirrose hepática relacionada ao uso da droga em nenhum caso. **Conclusão:** O metotrexato pode ser usado com segurança e eficácia como terapia de longo prazo, desde que haja uma cuidadosa seleção de pacientes antes do início da terapia e acompanhamento laboratorial regular para avaliar desenvolvimento de alterações hepáticas.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que acomete a pele e as articulações. É imunomediada, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica. Estudos recentes sugerem que o desencadeamento da psoríase seja de origem multifatorial, citando como fatores fortemente relacionados ao desencadeamento ou exacerbação da patologia infecções, alterações metabólicas, exacerbação emocional, traumas físicos, drogas, tabagismo e alcoolismo. A doença tem ocorrência universal entre sexos e idade, com picos de incidência na segunda e na quinta décadas de vida. É uma dermatose frequente na prática clínica e se manifesta, na maioria das vezes, por placas eritemato-escamosas, bem delimitadas, ocasionalmente pruriginosas, em áreas de traumas constantes na pele, como

cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacra. O tamanho e o número das placas são variáveis, podendo ocorrer acometimento de toda a pele, e em 8% das psoríases moderadas a graves podem ocorrer manifestações articulares. Dentre as formas cutâneas podemos citar: psoríase gutata, psoríase vulgar ou em placas, psoríase palmo-plantar, psoríase ungueal, psoríase pustulosa e psoríase eritrodérmica.^{1,2}

Anteriormente, a psoríase era considerada uma doença exclusiva da pele, e o objetivo primordial do tratamento era a cura das lesões cutâneas. Entretanto, o conhecimento a respeito dessa doença dermatológica evoluiu muito nas últimas décadas, e atualmente é reconhecida como uma doença multissistêmica, fortemente associada à doença inflamatória intestinal, uveíte, distúrbios psiquiátricos, e, mais recentemente, à osteoporose/osteopenia,

doença pulmonar obstrutiva crônica e apneia obstrutiva do sono. Nos últimos anos, a síndrome metabólica e seus componentes isolados (hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidade e dislipidemia) também têm sido relacionados com a psoríase. O conhecimento dessas associações na prática clínica denota uma nova postura do dermatologista frente a essa doença.^{1,3}

O diagnóstico da psoríase é clínico, sendo confirmado por meio da histopatologia (biópsia de pele) nos quadros menos típicos. Por ser uma doença imunomediada, de base genética com aumento de mediadores inflamatórios, principalmente o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, a psoríase não tem cura, porém apresenta bom controle na maioria dos casos. O tratamento da doença depende da forma clínica, da idade, do sexo, da gravidade e extensão das lesões, das condições clínicas do paciente e da situação socioeconômica. Também deve-se considerar o que a psoríase representa no comprometimento da qualidade de vida do doente, pois a doença pode ser percebida como estigmatizante pelo indivíduo, de forma bem diversa das doenças não dermatológicas.^{1,2}

Dessa forma, entre as medicações de controle tópicos encontram-se: corticoides, coaltar (concentração variável de 1 a 5% de alcatrão - sob a forma de pastas, pomadas, géis, loções e xampus; nestes últimos, sob a forma de liquor carbonis detergens), método de Goeckerman (associação de coaltar com a radiação ultravioleta B), antralina ou ditranol e análogos da vitamina D. Corticoide tópico é considerado medicamento padrão ouro no tratamento de lesões mais espessas, sendo o propionato de clobetazol o mais utilizado. A medicação tópico-sistêmica utilizada quando as lesões não puderem ser controladas por medicação tópica ou quando a extensão/gravidade do quadro

assim o exigir, é a associação de psoralênico e radiação ultravioleta A (PUVA), altamente eficaz na psoríase e, obtendo-se clareamento total das lesões, pode ser utilizado como terapia de manutenção. Entre as medicações sistêmicas, encontram-se: metotrexato, acitretina, ciclosporina A e medicamentos imunobiológicos.²

O metotrexato é um derivado da aminopterina, que foi usada pela primeira vez por Farber, em 1948, em crianças com leucemia linfocítica aguda. Em 1951, Gubner et. al publicaram as primeiras evidências sobre a ação da droga precursora do metotrexato, considerando-a eficaz no tratamento da psoríase. A aprovação, pelo FDA, do metotrexato para tratamento da psoríase ocorreu em 1972. O medicamento apresenta mecanismo de ação antiproliferativo, anti-inflamatório e imunossupressor. O composto é estruturalmente similar ao ácido fólico, e se liga competitivamente e irreversivelmente ao dihidrofolato redutase. Esta ligação inibe a conversão do dihidrofolato em tetrahidrofolato, que é o cofator necessário à transferência de átomos de carbono, fundamentais à formação dos nucleotídeos purina e timidina para a síntese do DNA e RNA. O MTX (metotrexato) age também através do aumento de concentração de adenosina, mediando a secreção de citocinas em macrófagos e neutrófilos e na expressão de moléculas de adesão (L selectina, beta2 integrina e CD11b).⁴

O metotrexato é o medicamento de primeira escolha para terapia sistêmica da psoríase. Seu uso está indicado na psoríase eritrodérmica, artrite psoriásica, moderada a grave, psoríase pustulosa aguda (generalizada ou localizada) e psoríase em placas grave ou incapacitante. A droga é especialmente utilizada em pacientes que não conseguem melhorar após terapia tópica e fototerapia, ou nos casos em que estas terapias são contraindicadas. O

metotrexato é também indicado como um elemento de terapêutica combinada com outras drogas imunossupressoras, principalmente em combinação com drogas imunobiológicas. A droga está disponível sob a forma de comprimidos de 2,5 mg ou sob a forma de solução injetável de 2ml (50 mg de MTX), para uso intramuscular (IM) ou subcutâneo (SC). A tomada da medicação pode ser prescrita em uma dose única semanal ou subdividida em três tomadas, com intervalo de 12 horas.⁴

A incidência de reações adversas associadas ao tratamento com MTX na psoríase é estimada em aproximadamente 78%. Os sintomas adversos ocorrem com gravidade variável, com uma marcada tendência a diminuir após a redução da dose ou com a descontinuação do tratamento. A complicação considerada mais grave relacionada à terapia de MTX é a mielossupressão. A leucopenia e a trombocitopenia podem ocorrer em qualquer fase de tratamento, no entanto, ocorrem geralmente entre o 7º e o 10º dia. A intolerância gastrointestinal ao MTX, caracterizada por náuseas, vômitos, diarreia e anorexia é o efeito mais comum. Os efeitos adversos hepáticos são, principalmente, decorrentes do uso prolongado da droga, podendo variar desde uma simples elevação das enzimas hepáticas até esteatose, fibrose e cirrose hepática. Recentemente, verificou-se que os danos do fígado induzidos por metotrexato são clinicamente e histologicamente semelhantes à esteatose hepática, e há um maior risco de progressão para a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) com doses cumulativas mais elevadas ou na presença de fatores de risco. As evidências mostram que a suplementação de ácido fólico é capaz de reduzir efeitos colaterais hematológicos e gastrointestinais, assim como promover uma redução do risco absoluto de

hepatotoxicidade sem, contudo, diminuir a eficácia da droga.⁴⁻⁷

Um elemento crucial associado à terapia com MTX é o problema com as interações do medicamento com outras drogas, devendo ser exercida vigilância periódica sobre essa possibilidade, particularmente nos idosos. Drogas como retinóides sistêmicos e álcool, que têm o mesmo órgão alvo que o metotrexato, podem ampliar sinergicamente a hepatotoxicidade.⁴

A seleção de pacientes para o uso do MTX deve levar em consideração os critérios de contraindicação absoluta e relativa, listados na Tabela 1. As contraindicações relativas devem ser pensadas no contexto risco-benefício e discutidas com o paciente. Além da história cuidadosa e do exame clínico, o candidato à terapia com MTX deve se submeter à seguinte avaliação laboratorial pré-tratamento: hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas; ureia e creatinina, urina tipo I (e nos idosos, o clearance de creatinina); alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, proteínas totais e frações, gamaglutamiltransferase (gama-GT), beta-HCG (mulheres). De acordo com a história epidemiológica do paciente, podem ser solicitadas sorologias para hepatite A, B e C e determinação dos anticorpos do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Enquanto alguns especialistas defendem a necessidade de solicitar sorologias para hepatite em todos os pacientes antes da terapia com metotrexato, outros não obtêm títulos virais a menos que haja evidência adicional das hepatites virais, tais como testes de função hepática elevados.^{4,8}

O conhecimento relacionado às doenças hepáticas na psoríase tem aumentado. Demonstrou-se a presença de outros possíveis mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da esteatose, fibrose e cirrose em pacientes psoriáticos.

Obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (geralmente relacionadas à síndrome metabólica) são comuns em indivíduos com psoríase e são sabidamente precursores da EHNA, uma precursora da fibrose. Também foi observado o uso abusivo do álcool, outra hepatotoxina, em indivíduos com psoríase, colaborando no desenvolvimento de fibrose hepática.⁷

A biópsia hepática é o exame padrão ouro para o diagnóstico da fibrose hepática e, por conseguinte, importante para tirar conclusões causais. O cenário clínico de cada paciente deve ditar a sua necessidade. As diretrizes atualizadas sugerem que os pacientes considerados para terapia com o metotrexato devem ser divididos em dois grupos com base em seus fatores de risco para lesão hepática (Tabela 2).⁸

Pacientes sem fatores de risco para lesão hepática têm, provavelmente, um baixo risco de hepatotoxicidade e evolução para fibrose. Portanto, os critérios de acompanhamento para o MTX de acordo com os guidelines da *American College of Rheumatology* (ACR) e da *British Society for Rheumatology* (BSR), presentes na Tabela 3, podem ser aplicados a esses pacientes. Esta abordagem foi validada e exibiu uma redução segura no número de biópsias realizadas.⁸

Há consenso de que os pacientes com um ou mais fatores de risco para a hepatotoxicidade devem seguir as orientações mais rigorosas anteriormente publicadas, presentes na Tabela 4.⁸

Em doentes selecionados para uma biópsia de fígado, com base nas condições discutidas anteriormente, a decisão relativa para continuação ou interrupção do metotrexato é feita após análise dos resultados da biópsia. As recomendações são baseadas em anormalidades do fígado, utilizando a escala Roenigk, e estão presentes na Tabela 5.⁸

Importante ressaltar que esse procedimento possui real morbidade e ocasional mortalidade, e não pode ser indicado, ou deve ser adiado, se os riscos de sua realização excederem os benefícios para o paciente. Nos últimos anos, a dosagem do peptídeo aminoterminal do pró-colágeno III (PIIINP), ainda com pouca disponibilidade no Brasil, tem sido utilizado como um marcador de potencial para detectar fibrose hepática. Um recente estudo comparou as diretrizes da *American Academy of Dermatology* (AAD) de 1998 e as diretrizes desenvolvidas em Manchester para o uso de PIIINP e mostrou sete vezes menos biópsias neste último grupo. Outro estudo revelou que biópsias de fígado poderiam ser totalmente evitadas se o uso do PIIINP fosse consolidado. A maioria dos dermatologistas no Reino Unido utilizam este teste para monitorar fibrose hepática.⁸

É recomendado que pacientes em uso de MTX sejam acompanhados laboratorialmente durante todo o período de tratamento. O hemograma completo com contagem de plaquetas deve ser realizado de 7 a 14 dias após o início do tratamento ou após aumento da dose do MTX, e a cada 2 a 4 semanas nos primeiros meses, em seguida, aproximadamente a cada 1 a 3 meses, dependendo do número de leucócitos e da estabilidade do paciente. Os pacientes com fatores de risco para toxicidade hematológica precisam de um acompanhamento mais próximo, particularmente no início da terapia e após o aumento de doses. A avaliação hepática deve ser realizada a cada um ou dois meses, com dosagem das enzimas hepáticas e os níveis de albumina, a cada seis meses.^{4,8}

Diante do exposto, este estudo foi realizado para analisar o uso de MTX e seus possíveis efeitos hepatotóxicos em pacientes com psoríase moderada a grave do ambulatório de dermatologia do

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

MÉTODOS

O presente estudo é do tipo transversal, retrospectivo, descritivo, elucidativo e quantitativo. No primeiro momento, realizou-se a revisão de literatura e as fontes utilizadas para pesquisa bibliográfica foram artigos do Pubmed, Medline e Scielo. Usou-se como palavras-chave: “psoríase”, “metotrexato”, “fígado”, “transaminases”, publicados entre 2000 e 2016, nos idiomas inglês e português.

No segundo momento, foi realizado o estudo coorte retrospectivo composto de amostra aleatória simples de 50 pacientes em tratamento de psoríase em uso de MTX. Foram definidos como critérios de inclusão pacientes em uso de MTX e pacientes de ambos os sexos. Definiu-se como critério de exclusão pacientes que possuem alterações hepáticas laboratorialmente comprovadas antes do início do tratamento com a droga.

Os dados foram coletados mediante a análise de prontuários de pacientes com psoríase moderada a grave, que utilizaram MTX de 2006 a 2016 (duração de 10 anos), do ambulatório de dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, preenchidos pela equipe médica de Dermatologia. Foi feita avaliação individual dos pacientes e detalhamento de alterações de bioquímica e função hepática (transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, albumina e tempo de atividade de protrombina), hemograma e sorologias dos vírus das hepatites A, B e C e ultrassonografia de abdome, quando possível, além de excluir o uso de outras drogas hepatotóxicas.

Realizou-se análise dos dados no programa SPSS versão 23, com métodos da estatística descritiva para caracterizar o

perfil dos pacientes em uso de MTX, análise percentual da amostra em relação à via de administração da medicação, dose inicial de MTX, realização de ultrassonografia de abdome, sorologias, biópsia de pele e presença de comorbidades. Calculou-se a prevalência de alterações hepáticas laboratoriais nos pacientes em uso de MTX, a média e desvios padrão de: idade, idade de diagnóstico da psoríase e dose inicial de MTX, além da média, desvio padrão, mediana e valores mínimo e máximo da dose cumulativa de MTX até hepatotoxicidade.

RESULTADOS

Os resultados baseiam-se na análise de prontuários de 50 pacientes com psoríase em uso de MTX, durante o período de 10 anos (2006 a 2016). Dados demográficos e características clínicas dos pacientes são apresentados na Tabela 6. Apenas 2 (4%) pacientes da amostra realizaram biópsia de pele para confirmação do diagnóstico da psoríase. Os demais pacientes foram diagnosticados clinicamente.

A dose inicial de MTX variou desde 5 mg até 15 mg semanal quando via oral (VO) e de 20 mg até 25 mg semanal quando SC, com uma média de $9,7 \pm 4,1$ mg. Na amostra, 3 pacientes (6%) fizeram uso da medicação SC, 45 (90%) pacientes fizeram uso de MTX VO e 2 (4%) pacientes fizeram uso de ambas apresentações.

Entre os 50 pacientes da amostra, 13 (26%) desenvolveram alteração das transaminases. Considerou-se como referência valores normais de AST entre 12-38 U/L e ALT entre 7-41 U/L. Dentre os pacientes com alterações de transaminases, 7 (54%) apresentaram alteração menor ou igual a duas vezes o LSN (**limite superior do intervalo de normalidade**) (valores encontrados de AST entre 52-76 e ALT entre 48-79); 4

(31%) apresentaram alteração maior que duas vezes e menor que cinco vezes o LSN (valores encontrados de AST entre 80-122 e ALT entre 96-134) e 2 (15%) apresentaram alteração de transaminases maior que 5 vezes o LSN (valores encontrados de AST entre 244-415 e ALT 258). Com isso exposto, constatou-se que a retirada do MTX foi necessária apenas nos pacientes com alteração de transaminases maior que duas vezes o LSN, ou seja, em 6 (12%) pacientes. Para os demais 7, foi possível continuar o até atingir hepatotoxicidade foi de $781,9 \pm 753,9$ mg, com mediana de 710 mg e valores mínimo e máximo 45mg e 2615mg, respectivamente. As sorologias para pesquisa de hepatites virais foram realizadas em 19 (38%) pacientes, sendo que todos apresentaram sorologias não reagentes. Dentre esses, 8 pacientes apresentaram hepatotoxicidade, excluindo assim, nesses pacientes, alteração de transaminases relacionada a hepatites virais.

Em nossa amostra, dos 13 pacientes com alterações de transaminases, 5 (38%) tinham comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia ou obesidade associadas. Oito (16%) pacientes do estudo haviam sido submetidos à ultrassonografia de abdome. Dentre eles, 2 apresentaram USG (ultrassonografia) de abdome com esteatose hepática, sem alterações de transaminases e 3 apresentaram USG com esteatose hepática e alteração de transaminases. Vale ressaltar que, dos 5 pacientes com ultrassonografia de abdome com padrão de esteatose hepática, 3 eram pacientes com perfil de síndrome metabólica, com 2 desses apresentando alteração de bioquímica hepática associada. Nenhum paciente foi submetido à biópsia do fígado. As informações estão sumarizadas nas tabelas 1 a 6.

DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença da pele relativamente comum, crônica, imunomediada, de causa desconhecida, com predisposição à doença determinada geneticamente. Tal predisposição foi comprovada por meio de pesquisas em gêmeos monozigóticos, onde demonstrou-se 95% de psoríase em ambos. Atualmente, estudos sugerem que o desencadeamento da psoríase seja de origem multifatorial. Os fatores fortemente relacionados ao desencadeamento ou exacerbação da doença são infecções bacterianas e/ou virais (infecção estreptocócica e HIV), alterações metabólicas (puberdade, gestação e menopausa), estresse emocional, traumas físicos, excesso de exposição solar, tabagismo, alcoolismo e uso de algumas drogas como lítio, beta bloqueadores, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroides e até a retirada abrupta de corticoide sistêmico. Vale ressaltar ainda que aspectos ambientais, geográficos e étnicos podem interferir na sua incidência, entretanto, no Brasil, não há estudos sobre a sua prevalência, acreditando-se que 1% da população seja acometida. A psoríase pode ocorrer em qualquer faixa etária, com picos de incidência na segunda e na quinta décadas de vida.^{1,2} A média de idade de diagnóstico da psoríase em nossa amostra foi de $41,2 \pm 16,9$ anos de idade. Em nossa amostra, houve uma preponderância do sexo masculino, com a relação entre sexo masculino e sexo feminino de 1,38:1,00, dados bastante próximos quando comparados ao estudo de Ng, Lee, Lee, Wong⁹, em que foram analisados um total de 66 pacientes com psoríase que receberam MTX durante o período do estudo, sendo a relação entre sexo masculino e sexo feminino de 1,44:1,00.

Nos últimos anos, um importante progresso tem sido feito para a identificação dos mecanismos

inflamatórios envolvidos na patogênese da psoríase. Um grande número de moléculas inflamatórias é produzido em lesões na pele de pacientes com psoríase, como TNF, IL (interleucina) -1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-22, IL-23, fator de crescimento endotelial vascular, interferon- γ , e parece que são liberadas na circulação sistêmica baseadas na gravidade e extensão das lesões cutâneas.¹¹

Estudos experimentais e epidemiológicos têm correlacionado certas interleucinas, citocinas e hormônios (adipocinas) com doença cardiovascular, síndrome metabólica, obesidade e diabetes mellitus tipo 2, tornando a psoríase um fator de risco no desenvolvimento sistêmico dessas comorbidades. Além da inflamação, outros fatores devem ser considerados para explicar essa associação, como fatores de risco comuns (por exemplo, tabagismo e consumo de álcool), tratamento (por exemplo, uso de agentes imunossupressores ou fármacos que alteraram o perfil lipídico) ou herança genética de loci de susceptibilidade.¹⁰ Uma recente meta-análise mostrou que na psoríase os pacientes têm maior prevalência de síndrome metabólica em comparação com a população em geral, e em doentes com psoríase mais grave, as chances são ainda maiores.¹¹

Em um grande estudo de base populacional do Reino Unido, Langan et al¹² verificaram um aumento de 22% nas chances de desenvolver a síndrome metabólica em pessoas com psoríase leve, aumento de 56% naqueles com doença moderada, e um aumento de 98% em pacientes com psoríase grave. A resistência à insulina foi encontrada em pacientes não-obesos com psoríase e correlacionada com o índice de gravidade da doença, aumentando o risco de desenvolver diabetes. Evidências *in vitro* mostram uma relação inflamatória comum entre a psoríase e dislipidemia. Citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α , que

medeiam a psoríase, podem alterar a função de hepatócitos e as células do músculo liso arterial, levando ao desenvolvimento de placas arteriais. Além disso, estas interleucinas aumentam os níveis de lipídios. A psoríase está associada com aumento do estresse oxidativo, sendo que a LDL-oxidada está elevada na psoríase grave.⁹

Dito isso, cabe salientar que em nosso estudo 14 pacientes apresentaram comorbidades, sendo 6 (12%) com diabetes mellitus tipo 2, 11 (22%) com hipertensão arterial sistêmica, 6 (12%) com dislipidemia, 2 (4%) com síndrome metabólica e 2 (4%) com obesidade. Contudo, não conseguimos determinar em que momento foi feito o diagnóstico de tais comorbidades em relação ao diagnóstico da psoríase, por falta de acompanhamento médico prévio por parte desses pacientes. A recomendação é que todos os pacientes com psoríase sejam submetidos à avaliação médica detalhada e recebam tratamento específico para as diferentes comorbidades. Os médicos devem estar cientes do aumento do risco potencial da psoríase, em particular, das formas moderadas a graves, para desenvolvimento da síndrome metabólica e, portanto, doença cardiovascular e aumento do risco de mortalidade.¹⁰

O metotrexato foi aprovado pela FDA para o tratamento da psoríase ao mesmo tempo em que as diretrizes iniciais eram publicadas, em 1972. O Consenso Brasileiro de Psoríase recomenda a prescrição do MTX em uma dose única semanal ou subdividida em três tomadas, com intervalo de 12 horas. Devido à maior toxicidade, a dose não deve ser subdividida em tomadas diárias. Recomenda dose inicial de 5,0 a 7,5 mg, com aumento gradativo semanal (2,5 a 5,0 mg, a cada semana), de acordo com os resultados dos exames de controle ou iniciar com dose de 15 mg/semana e realizar controles

semanais até se adquirir segurança da dose naquele paciente em particular. Para pacientes que não respondem ou necessitem de doses maiores que 15 mg, deve-se ter como alternativa a mudança da VO para SC ou IM. A dose total semanal não deve exceder os 25 mg.¹

Na nossa prática, o MTX foi geralmente prescrito com uma dose semanal variando de 5 a 20 mg VO, conforme a gravidade das lesões, e com o ajuste da dose de acordo com a resposta ao tratamento e desenvolvimento de reações adversas. Em pacientes que necessitaram de dose SC, foi prescrita aplicação semanal de 25mg. Em nossa amostra, 90% receberam a medicação via oral, 6% subcutânea e 4% usaram tanto a VO quanto a SC. Assim como recomendado, nenhum de nossos pacientes excedeu.

Entre os 50 pacientes da nossa amostra, 13 (26%) desenvolveram alteração das transaminases. Porém, apenas 6 pacientes (12%) tiveram a suspensão do MTX, uma vez que apresentaram elevação maior que 2 vezes o LSN. Esse resultado é muito parecido se comparado com o estudo de Ng, Lee, Lee, Wong⁹, no qual dos 66 pacientes da amostra, a retirada do MTX devido à hepatotoxicidade grave foi necessária em apenas 6 (9%) pacientes. Trinta e dois (48,5%) pacientes desenvolveram alterações de enzimas hepáticas moderadas e puderam continuar o tratamento com a mesma dose ou com um valor da dose reduzido, o que está em discordância com o nosso estudo, no qual apenas 7 (14%) pacientes apresentaram alterações moderadas e não foi necessária a retirada do medicamento.

Nesse mesmo estudo, a dose inicial de MTX variou desde 5 mg até 10 mg semanal, com uma média de $8,3 \pm 3,02$ mg, enquanto no nosso a dose inicial apresentou uma média de $9,7 \pm 4,1$ mg, dados bastantes aproximados. A dose cumulativa de MTX relacionada a

transaminases alteradas no estudo de Ng, Lee, Lee, Wong⁹ foi de $552,3 \pm 596,1$ mg, enquanto o nosso foi ligeiramente maior, com valor de $781,9 \pm 753,9$ mg. Em contraste, Heydendael et al¹³ realizaram um estudo com um total de 43 pacientes com psoríase moderada a grave selecionados aleatoriamente, recebendo tratamento durante 16 semanas com metotrexato (dose inicial 15 mg por semana). O tratamento precisou ser interrompido em 12 (27,9%) dos pacientes devido ao aumento dos níveis de enzimas hepáticas (o nível mais alto encontrado foi de ALT 198 U/L). Estas alterações laboratoriais foram transitórias e os valores voltaram ao normal dentro de quatro a oito semanas após a interrupção do tratamento.

Nesse estudo, a suplementação com ácido fólico não foi realizada em todos os pacientes, diferente dos pacientes da nossa amostra, no qual todos os doentes receberam ácido fólico por via oral. Não existem recomendações claras sobre a dose ótima do ácido fólico que deva ser administrada junto ao MTX. O objetivo primário da suplementação é evitar as reações adversas do sistema hematopoiético e diminuir a hepatotoxicidade. A dose amplamente recomendada de ácido fólico é de 15 mg por semana, administrado no mínimo 12 horas (geralmente 24-48 horas) após a última dose de MTX. Outra opção é a utilização de 1-5 mg de ácido fólico por dia (com exceção dos dias de uso do MTX).⁸

Outro estudo realizado por Warren et al,¹⁴ composto por uma amostra de 330 pacientes com psoríase, que tinham completado pelo menos 3 meses de terapia com metotrexato, demonstrou que 65 (19,7%) dos pacientes em uso de MTX desenvolveram hepatotoxicidade. Haustein e Rytter¹⁵ realizaram um estudo com 157 pacientes com as formas de psoríase em placas: disseminada, eritrodérmica,

pustulosa e artrite psoriática. Os pacientes foram tratados com uma dose baixa de metotrexato (15-20 mg dosagem máxima semanal, a maioria por períodos de longa duração). Demonstrou-se que 40 (25%) dos pacientes desenvolveram um aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou foram detectados sinais por ultrassonografia ou biópsia de fígado de hepatotoxicidade. Entretanto, em apenas 22 casos (14%) a medicação precisou ser interrompida. Não houve nenhum caso de cirrose hepática relacionado com o tratamento com MTX, assim como em nosso estudo. O estudo de Conway, Low, Coughlan, O'Donnell, Careyl¹⁶ mostrou que o uso de metotrexato está realmente associado a um aumento do risco de alterações de enzimas hepáticas em pacientes com artrite reumatoide, psoríase, artrite psoriática e doença intestinal inflamatória. Embora a maioria das elevações de transaminases tenham sido mínimas (7,9%), elevações mais significativas ocorreram em 3,3%. No entanto, isso não se traduziu em um risco aumentado de desenvolvimento de fibrose, cirrose, insuficiência hepática ou morte relacionada com doenças do fígado.

As características histopatológicas de toxicidade hepática induzida pelo metotrexato se assemelham a EHNA, padrão histológico hepático observado em uma grande parcela de pessoas obesas, dislipidêmicas ou diabéticas, portadoras da doença hepática gordurosa não alcoólica. Sabe-se que pacientes com psoríase têm uma maior incidência dessas comorbidades, cuja presença é considerada como fator de risco para o desenvolvimento de alterações hepáticas com uma menor dose cumulativa de MTX, e provável agravamento de EHNA preexistente com o uso de metotrexato.⁸ Em nossa amostra, 5 pacientes que realizaram USG de abdome apresentaram padrão de esteatose hepática leve, corroborando o dado de que o MTX pode ser considerado uma droga esteatogênica.

Desses 5 pacientes, 3 apresentavam perfil de síndrome metabólica, sendo que 2 desses desenvolveram alteração de bioquímica hepática também.

A biópsia do fígado é o procedimento padrão ouro para diagnóstico de fibrose hepática, porém não é um procedimento inócuo. O risco de fibrose avançada deve ser equilibrado com o risco de complicações da biópsia hepática. Felizmente, em pacientes com psoríase os riscos têm tendência a serem menores do que em pacientes com outras doenças. Esses riscos incluem hemorragia subcapsular, perfuração da vesícula biliar, o pneumotórax e hemoperitônio. A maioria dos eventos adversos ocorre em pacientes com alterações relacionadas com outras doenças.⁸ Em nosso estudo, nenhum paciente foi submetido à biópsia hepática, por questões econômicas, visto que o estudo foi realizado em um hospital público, e pelo risco ter sido considerado maior que o benefício nos casos que evoluíram com hepatotoxicidade com uso MTX.

Pacientes com psoríase apresentam um maior índice de consumo de álcool, de quadros depressivos e de suicídio do que a população geral. A doença pode ter um impacto significativo nas relações sociais, na autoimagem e na autoestima. É fundamental que os aspectos psicossociais sejam sempre levados em conta na avaliação das opções terapêuticas.¹ Em nosso grupo de pacientes, 1 (2%) fazia uso abusivo de bebida alcoólica e 3 (6%) apresentavam sintomas de depressão, nervosismo ou ansiedade.

CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença de grande relevância em nosso meio, e com isso o número de pacientes em uso de metotrexato, uma droga sabidamente hepatotóxica, se torna significativo. Em

nossa amostra encontramos 26% dos pacientes com alterações de transaminases após o uso de metotrexato, concluindo-se assim que a ocorrência de hepatotoxicidade associado ao uso da medicação é um evento relativamente comum. Apesar desses resultados, a suspensão da medicação foi necessária em apenas 12% dos pacientes, os quais apresentaram valor de transaminases maior que duas vezes o LSN. Esses dados corroboram a literatura atual, a qual demonstra que a maioria dos casos de hepatotoxicidade relacionada ao uso do MTX não se traduz em um risco aumentado de desenvolvimento de fibrose, cirrose, insuficiência hepática ou morte relacionada com doenças do fígado.

Dessa forma, sabemos que o MTX, utilizado como terapia sistêmica para tratamento de psoríase, é um medicamento eficaz e relativamente seguro, podendo causar danos hepáticos, no geral, de leve a moderado grau. A seleção criteriosa do paciente candidato ao tratamento com MTX é imprescindível. Devem-se levar em consideração os critérios de

contra-indicação absoluta e relativa relacionados ao uso da droga, sendo que as contra-indicações relativas devem ser pensadas no contexto risco-benefício e discutidas com o paciente. Todos os pacientes em uso da medicação devem receber acompanhamento laboratorial regular para avaliar desenvolvimento de alterações hepáticas, em especial aqueles com fatores de risco associados, nos quais pode ser necessária a realização de USG de abdome ao longo do tratamento para melhor avaliação e biópsia do fígado.

Assim, o presente estudo mostra que o tratamento de uma doença crônica sempre será um desafio para o médico, visto que administrar drogas de uso contínuo, não raro, é uma situação desconfortável. Para obter-se sucesso na terapia com MTX, é de suma importância o acompanhamento rigoroso desse paciente, mantendo uma boa relação médico-paciente para garantir a adesão ao tratamento, sempre orientando sobre os possíveis, mas evitáveis danos hepáticos ou outros eventos adversos relacionados à droga.

Tabela 1 – Contraindicações relativas e absolutas na terapia com metotrexato

Contraindicações relativas	Contraindicações absolutas
Incapacidade do paciente em entender ou seguir as orientações relativas ao medicamento	Gravidez e lactação
Função renal alterada	Cirrose hepática
Consumo abusivo de álcool	Insuficiência hepática ativa
	Insuficiência hepática
Doença hepática, caracterizada por enzimas hepáticas alteradas, testes de função hepática alterada, história de doença hepática.	
Alterações hematológicas	
Homens e mulheres com previsão de concepção	
Doença infecciosa ativa ou história de doença com potencial de recidiva (tuberculose, por exemplo)	
Imunodeficiências primárias ou adquiridas	
Pacientes acima de 65 anos de idade	
Fonte: Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012.	

Tabela 2 – Fatores de risco para toxicidade hepática do metotrexato

História ou consumo atual de álcool	
Valores de bioquímica persistentemente anormais	
História de doença hepática, incluindo hepatites B ou C crônicas	
História familiar de doença hereditária	
Diabetes mellitus	
Obesidade	
História de exposição significativa a medicamentos ou produtos químicos com toxicidade hepática	
Falta de suplementação de folato	
Hiperlipidemia	
Fonte: Kalb, 2009	

Tabela 3 – Monitoramento de hepatotoxicidade em pacientes de baixo risco

Sem biópsia hepática de base

Monitorar testes de função hepática mensalmente durante os primeiros 6 meses e, em seguida, a cada 1 a 2 meses.

Para pequenas elevações (<2 vezes o LSN), repetir em 2 a 4 semanas.

Para elevações moderadas (>2 vezes, mas <3vezes LSN), acompanhamento mais de perto, repetir em 2-4 semanas, e redução da dose, se necessário.

Para elevações persistentes em 5 de 9 níveis de AST ao longo de um período de 12 meses ou se há declínio na albumina sérica (no contexto de estado nutricional normal) abaixo da faixa normal em um cenário de doença bem controlada, biópsia hepática deve ser realizada.

Considerar continuar o seguimento de acordo com as diretrizes de ACR acima sem biópsia.

Ou

Considerar biópsia do fígado após dose cumulativa total de 3,5-4,0 g.

Ou

Considerar a mudança para outro agente ou a interrupção da terapia após dose cumulativa total de 3,5-4,0 g.

LSN, Limite Superior do Intervalo de Normalidade; AST; Aspartato Aminotransferase;
ACR, American College of Rheumatology.
Fonte: Kalb, 2009.

Tabela 4 – Monitoramento de hepatotoxicidade em pacientes de alto risco

Considerar o uso de um agente sistêmico diferente.

Considerar biópsia hepática de linha de base tardia (depois de 2 a 6 meses do início da terapia para determinar a eficácia e tolerabilidade da medicação).

Repetir biópsias hepáticas após aproximadamente 1,0 a 1,5g de doses cumulativas de MTX.

Fonte: Kalb, 2009

Tabela 5 – Recomendações baseadas nos resultados de biópsia hepática em relação à decisão para continuação ou interrupção do metotrexato

Pacientes com alteração de grau I ou II podem continuar a receber a terapia com metotrexato.

Pacientes com alterações de grau III-A podem continuar a receber a terapia com metotrexato, mas deve-se repetir a biópsia do fígado após aproximadamente 6 meses de terapia com metotrexato. Alternativa de terapia sistêmica deve ser considerada.

Pacientes com alterações graus III-B e IV devem ser interrompidos o tratamento com metotrexato. Excepcionais circunstâncias, no entanto, podem exigir continuação da terapia com metotrexato, com minucioso acompanhamento através da biópsia hepática.

Grau I – Tecido hepático normal, ou infiltração gordurosa leve e inflamação do espaço porta leve.

Grau II – Infiltração gordurosa moderada a grave: inflamação do espaço porta moderado a grave:

Grau IIIA – Presença de fibrose leve;

Grau IIIB – Presença de fibrose moderada a grave;

Grau IV – Presença de cirrose hepática.

Fonte: Kalb, 2009

Tabela 6 – Dados demográficos e características clínicas dos pacientes com psoríase em uso de metotrexate.

Variáveis	Todos os casos (n=50)
Idade (anos)	
Média ± DP	52,8 ± 15,7
Variação	13-80
Sexo n (%)	
Feminino	21 (42%)
Masculino	29 (58%)
Idade de diagnóstico (anos)	
Média ± DP	41,2 ± 16,9
Variação	8 - 69
Comorbidades n (%)	
Diabetes mellitus tipo 2	6 (12%)
Hipertensão arterial	11 (22%)
Dislipidemia	6 (12%)
Síndrome metabólica	2 (4%)
Obesidade	1 (2%)
Alcoolismo	1 (2%)
Doença de Crohn	1 (2%)
Retocolite Ulcerativa Idiopática	3 (6%)
Depressão/ansiedade/nervosismo	

N, número; DP, desvio padrão.

Fonte: Próprios autores.

REFERÊNCIAS

1. Consenso de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. p. 11-26.
2. Takahashi MDF. Erupções eritemato escamosas: Psoríase. In: Rivitti EA. Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti. 4 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014. p. 86-92.
3. JM Pinto, NC Bavoso, MS Diniz. Psoríase: novas comorbidades. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):8-14.
4. Consenso de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. p. 67-73.
5. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis – the updated knowledge. *Postep Derm Alergol.* 2014;31(6):392-400.
6. Bishnoi P, Kumari R, Thappa DM. Monitoring methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(5):545-548.
7. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):17–29.
8. Kalb R E, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation consensus conference. *J Am Academy Dermatol.* 2009;60(5):824-837.
9. Ng LC, Lee YY, Lee CK, Wong SM. A retrospective review of methotrexate-induced hepatotoxicity among patients with psoriasis in a tertiary dermatology center in Malaysia. *Int J Dermatol.* 2013;52(1):102-105.
10. Voiculescu VM, Lupu M, Papagheorghe L, Giurcaneanu C, Micu E. Psoriasis and Metabolic Syndrome – scientific evidence and therapeutic implications. *J Med Life.* 2014;7(4):468-471.
11. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654-662.
12. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 1):556-562.
13. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, Borgie CAJM, Reitsma JB, Goldschmidt VFM, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-665.
14. Warren RB, Smith RL, Campalani E, Eyre S, Smith CH, Barker JNWN, et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *Br J Dermatol.* 2008;160(2):438–441.
15. Haustein UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(5):382-388.
16. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):156-162

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**
INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO CÁDMIO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A
CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA.**

Cadmium exposure effects on the blood pressure and myocardial contractility.

Cindy Medici Toscano¹, Ingridy Reinholz Graffiti Schreider³, Priscila Rossi de Batista², Dalton Valentim Vassallo⁴

- 1 Mestre em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES; Doutorando PPGCF-UFES.
- 2 Doutora em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Pós-doutoranda do PPGCF-UFES.
- 3 Estudante de Iniciação Científica no PPGCF-UFES; Graduanda em Enfermagem na UFES.
- 4 Mestre e Doutor em Biofísica pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Data de submissão: 10/12/2016; Data de aprovação: 14/06/2017

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Correspondência: Cindy Medici Toscano

Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, 29040-090, Vitória, ES, Brasil.

Tel: 55-27-33357340/33357339; FAX: 55-27-33357339.

E-mail: cindymedici@gmail.com

Palavras-chave

Cádmio;
Pressão arterial;
Coração.

Resumo

Objetivo: Elaborar uma revisão da literatura sobre os efeitos da exposição ao cádmio no coração e na pressão arterial. Métodos: A estratégia de busca utilizada foi fundamentada em uma revisão narrativa para seleção dos estudos e interpretação das informações. Para isso, foi realizada uma pesquisa de revisão em livros, teses, dissertações, revistas e artigos científicos adquiridos dos bancos de dados:

LILACS, PUBMED, MEDLINE e SCIELO. Resultados: Os estudos sugerem que a exposição ao cádmio está envolvida no desenvolvimento da hipertensão arterial, associando os efeitos deletérios do cádmio sobre o endotélio vascular como principal causa na gênese da hipertensão. Conclusão: Ainda são necessários muitos estudos, a fim de elucidar os mecanismos envolvidos nas alterações promovidas pelo cádmio, principalmente no coração. Todavia, é importante reconhecer os riscos da intoxicação por este metal, uma vez que esta tem sido associada ao aumento da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

O Cádmio (Cd) não é um metal essencial ao metabolismo humano, sendo extremamente tóxico ao homem mesmo em baixas concentrações. Dentre as principais fontes de contaminação ambiental por Cádmio, encontram-se a utilização de pesticidas e fertilizantes agrícolas e a eliminação de resíduos industriais derivados da produção de cloreto de polivinila (PVC), plásticos, vidros e baterias¹. Diante desta ampla utilização do metal, vegetais, sementes e folhas de tabaco acumulam altos níveis de cádmio do solo¹, fazendo com que o fumo do tabaco se torne a principal forma de exposição não ocupacional ao cádmio².

Grande parte das evidências científicas associa este metal ao aumento da pressão arterial em humanos e ao desenvolvimento da hipertensão, aterosclerose e outras doenças cardiovasculares^{3,4,5}.

A presença de metais pesados em cigarros, especialmente o cádmio, tem sido apontada como um agente causador de doença cardiovascular induzida pelo fumo^{6,7}. Fumar, portanto, tem sido considerado uma importante fonte de exposição ao cádmio^{8,9}.

Vale ressaltar, que a hipertensão é um importante fator de risco para as diversas

doenças cardiovasculares e desde a década de 60 representam a principal causa de morte no Brasil¹⁰. Diante do exposto, o presente artigo teve como objetivo construir uma revisão a respeito dos efeitos pressóricos e cardíacos da exposição ao cádmio, fundamentada em uma reunião de dados da literatura científica.

METODOLOGIA

A estratégia de pesquisa adotada foi uma revisão narrativa para a seleção dos estudos e interpretação das informações a respeito dos efeitos tóxicos do cádmio sobre a pressão arterial e o coração. Deste modo, foi realizado um levantamento de dados da produção científica, de caráter descritivo-discursivo, para a construção do conhecimento, o qual articulam diversas fontes bibliográficas.

A construção da revisão foi baseada na descrição e apresentação de estudos que apontem os efeitos tóxicos do cádmio sobre o coração e a pressão arterial, garantindo uma maior qualidade de achados literários. E, a partir destes dados apresentados, delinear um discurso crítico diante do tema exposto.

Para tal análise de revisão, foi realizada uma busca de dados bibliográficos eletrônicos da literatura disponível em

teses, dissertações, revistas e artigos científicos adquiridos dos bancos de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe) e MEDLINE (National Library of Medicine, Estados Unidos). A busca eletrônica foi realizada a partir da combinação dos seguintes descritores: *cadmium; arterial pressure; heart*.

Os artigos selecionados foram filtrados por ordem de relevância e inserção no contexto do tema abordado, baseado em uma análise crítica realizada a partir das considerações apresentadas pela leitura do conteúdo pesquisado.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

Muito embora haja a ideia de os metais pesados serem nocivos ao funcionamento do organismo e à manutenção da saúde, ainda não são completamente conhecidos os mecanismos específicos envolvidos, pelos quais os metais produzem seus efeitos. Contudo, evidências indicam que muitos destes efeitos podem resultar de interações de componentes do sistema cardiovascular.

3.1 Exposição ao cádmio e a hipertensão arterial

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares são consideradas a principal causa de morbimortalidade no mundo. E, além disso, o surgimento ou agravamento destas doenças tem sido relacionado à exposição de metais pesados considerados tóxicos ao organismo, tal qual o cádmio¹¹. Sabendo que aproximadamente 17 milhões de pessoas morreram em consequência das doenças cardiovasculares no mundo no ano de 2011, a OMS estima que em 2030 mais de 23 milhões de indivíduos morrerão por causas cardiovasculares¹¹.

A hipertensão arterial é considerada um dos principais dentre os fatores de risco

para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estima-se que 20% da população mundial são hipertensas. Já no Brasil, a população de hipertensos pode chegar a atingir 40% de toda a população brasileira¹².

Desde o século XX, o cádmio tem sido associado aos efeitos cardiovasculares, quando Asberg e Schwertze¹³ propuseram alteração da coloração nos testículos de animais expostos ao metal. Posteriormente, atribuíram este efeito do cádmio à ruptura das junções entre células endoteliais e capilares testiculares, promovendo, consequentemente, edema, hemorragia e necrose^{14,15}.

Téllez-Plaza e colaboradores⁵ demonstraram uma associação entre a doença arterial periférica e a presença de cádmio na urina, por meio da avaliação do índice tornozelo-braquial, capaz de detectar variações de fluxo no circuito arterial ocasionados por estenoses no leito vascular. Neste estudo, foi possível observar que os indivíduos com maior nível de cádmio urinário apresentaram maior risco para a doença arterial periférica. Outro estudo clínico realizado por Houtman¹⁶ evidenciou que os indivíduos hipertensos apresentavam maior quantidade de cádmio na urina e, além disso, percebeu que as populações que viviam em áreas de maior contaminação por cádmio apresentavam maiores incidências de aterosclerose.

O aumento na pressão arterial foi observado em animais expostos ao cádmio na dieta durante 3, 5, 10 e 14 meses, em que a pressão arterial sistólica se encontrava 15 a 20 mmHg maior do que o grupo controle em todos os modelos de exposição¹⁷. Além disso, outros resultados têm associado a exposição ao cádmio ao aumento de pressão arterial, redução do ganho de massa corporal e aumento nos níveis de malondialdeído^{18,19,20}. O malondialdeído é um marcador de

peroxidação lipídica, portanto, este pode ser o fator envolvido na redução no ganho de massa corporal, além de estar relacionado como um fator pró-aterosclerótico em um modelo de intoxicação ao cádmio²⁰.

3.2 A exposição ao cádmio e a disfunção endotelial

Os mecanismos envolvidos na patogênese da hipertensão induzida pelo cádmio ainda não foram completamente elucidados, mas acredita-se que estes sejam multifatoriais. Alguns autores sugerem haver depleção da glutatona induzida pelo cádmio, o que leva ao estresse oxidativo e peroxidação lipídica, considerados fatores hipertensivos²¹. Outros autores sugerem haver interação com canais de cálcio²², estimulação simpática²³ e redução da liberação de agentes vasodilatadores²⁴.

A disfunção endotelial parece estar envolvida com a hipertensão, uma vez que pode contribuir para o aumento da resistência vascular, favorecendo o surgimento ou agravamento do processo hipertensivo^{25,26,27}. De modo geral, os estudos apontam o endotélio como o alvo principal da intoxicação por cádmio, no que se refere ao sistema cardiovascular. E o resultado da interação entre o metal e o endotélio seria o desequilíbrio da produção de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras e, conseqüentemente, aumento do tônus vascular^{28, 29, 30}.

A redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) é considerada um dos fatores mais importantes relacionados à doença vascular^{31,32,33}. E um dos principais mecanismos envolvidos neste processo seria o aumento na produção de ânion superóxido e conseqüente redução da biodisponibilidade de NO e da produção de peroxinitrito, um potente agente oxidante^{31,32,33}.

Em recente estudo realizado em nosso laboratório, Almenara e colaboradores³⁴ demonstraram, em um modelo experimental de exposição por 30 dias em água de beber, que o cádmio promove aumento da pressão arterial a partir da primeira semana de exposição. Neste estudo, a disfunção endotelial causada pelo metal ocorre devido ao aumento da produção de ânion superóxido e, conseqüentemente, à diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico. Além disso, o metal promove aumento da reatividade à fenilefrina em anéis isolados de aorta³⁴.

Em outro modelo de exposição ao metal, 0,5 mg/Kg/dia durante 120 dias via intramuscular, Tzotzes e colaboradores³⁵ não observaram alteração na resposta contrátil à fenilefrina. Por outro lado, em camundongos expostos ao cádmio por 8 semanas via água de beber 100 mg/L, houve redução da reatividade à fenilefrina^{19,30}. Os diferentes resultados encontrados sugerem que os efeitos do cádmio sobre a reatividade vascular dependem do tempo de exposição e da concentração do metal³⁴.

O cádmio, assim como outros metais pesados, parece estar envolvido no aumento do estresse oxidativo. Este aumento tem sido associado ao aumento da atividade da NADPH oxidase, aumento da expressão da NOX-2 e da produção de peróxido de hidrogênio, com conseqüente aumento da produção de espécies reativas de oxigênio³⁴. Outros estudos também têm relatado aumento da biodisponibilidade de ânion superóxido em animais expostos ao cádmio^{19,30}.

Uma vez que a SOD representa a principal defesa antioxidante celular, alterações na expressão desta enzima demonstram importante mecanismo de ação do estresse oxidativo. Obara e colaboradores³⁶ ao utilizarem células de cultura COS-7 expostas ao cádmio demonstraram haver

redução da expressão da isoforma extracelular da SOD. Já Ozturk e colaboradores³⁷ observaram aumento da atividade da enzima SOD em ratos tratados com 15 mg/kg/dia por gavagem durante 60 dias.

3.3 Exposição ao cádmio e a contratilidade cardíaca

Tem sido relatada a associação entre a exposição de algumas populações ao cádmio por via alimentar e as taxas de mortalidade por doença cardiovascular³⁸. Algumas alterações, tais como, distúrbios do sistema de condução cardíaco, alterações na pressão arterial e frequência cardíaca foram observados em uma população de mulheres idosas expostas ao cádmio por via alimentar³⁹. Além disso, Wronska-Nofer e colaboradores⁴⁰ demonstraram em um indivíduo após ingestão de 25 mg/kg de cádmio, haver alterações rítmicas, como a fibrilação ventricular.

Os efeitos citotóxicos do cádmio parecem afetar o coração, uma vez que quando exposto a baixas doses tem provocado acúmulo do metal no tecido cardíaco, redução da contratilidade miocárdica⁴¹, danos nos discos intercalares, e assim, levando a alterações estruturais do músculo cardíaco⁴². Além disso, a exposição ao cádmio prejudica a respiração mitocondrial dos cardiomiócitos, inibindo a transferência de elétrons, e consequentemente, levando ao aumento na formação de espécies reativas de oxigênio^{43,44}.

Turckan e colaboradores⁴⁵, em um modelo de exposição animal de 100 mg L⁻¹ de CdCl₂ via água de beber, identificaram a presença de fibrose no miocárdio somente em animais que receberam uma dieta rica em lipídios, e demonstraram que o cádmio induz apoptose após 96 horas de exposição. Neste mesmo estudo, a

intoxicação pelo cádmio associada à hipercolesterolemia moderada ou níveis de colesterol normais induz o desenvolvimento de fibrose cardíaca e, consequentemente, a redução da contratilidade cardíaca e, deste modo, a deposição de cádmio no tecido cardíaco em animais parece ser dependente de níveis elevados de colesterol⁴⁵.

Além de afetar a estrutura do tecido e a integridade do músculo cardíaco, o cádmio também interfere no sistema de condução cardíaca⁴⁶. O metal bloqueia os canais de cálcio do tipo L e altera a corrente de potássio nos miócitos ventriculares, causando alterações dos processos fisiológicos e bioquímicos^{47,48}.

Vescovi⁴⁹, em um modelo experimental de exposição ao cádmio por 30 dias em água de beber acrescida de 100 mg L⁻¹ de CdCl₂, demonstrou que o metal estava envolvido no aumento resistência vascular periférica, através do aumento da atividade simpática, resultando na elevação da pressão arterial e do inotropismo cardíaco. No entanto, neste mesmo estudo, pela avaliação *in vitro* após 30 dias de exposição, o cádmio não promoveu aumento da força de contração dos músculos papilares isolados, nem modificou o influxo de cálcio transsarcolemal, assim como não promoveu alterações na estimulação β-adrenérgica, sugerindo haver a intervenção da regulação neurohumoral nos mecanismos envolvidos⁴⁹.

O cádmio é um metal de transição e está comumente associado ao zinco, chumbo e minério de cobre no ambiente⁵⁰. E assim como o chumbo, o cádmio é um metal bivalente, tóxico e não apresenta função fisiológica no organismo^{2,51}.

Vassalo e colaboradores⁵², ao investigarem os efeitos do chumbo sobre a contratilidade miocárdica, registraram uma redução da força desenvolvida nas concentrações superiores a 30 μmol L⁻¹. Neste mesmo

trabalho, a redução da força promovida pela exposição aguda ao chumbo foi atribuída ao menor influxo de cálcio transsarcolemal e redução na atividade da enzima ATPase miosínica, sem haver alteração da atividade do retículo sarcoplasmático³⁹. Uma vez que o chumbo, assim como o cádmio, é um metal pesado bivalente, os resultados demonstrados podem contribuir para o esclarecimento dos mecanismos envolvidos nas alterações da “maquinaria contrátil cardíaca” na exposição ao cádmio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cádmio é um metal tóxico ao organismo e, por sua vez, tem demonstrado exercer importante papel nas alterações do sistema cardiovascular, tais como o surgimento ou agravamento da hipertensão arterial, doença arterial periférica e outras doenças cardiovasculares.

Já é bem estabelecido que a exposição ao cádmio esteja envolvida no desenvolvimento da hipertensão arterial, aumentando a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares. Vale ressaltar que, as evidências sugerem os efeitos deletérios do cádmio sobre o endotélio vascular como principal causa na gênese da hipertensão promovida por este metal, como resultado do desequilíbrio na produção de substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras.

Contudo, embora já se conheçam os efeitos sobre o coração, pouco é conhecido sobre esses efeitos do cádmio e ainda são necessários muitos estudos, a fim de elucidar os mecanismos envolvidos nessas alterações. Deste modo, é importante reconhecer os riscos da intoxicação pelo cádmio e certificar uma reavaliação pelos órgãos competentes no intuito de efeitos produzidos pela exposição ao cádmio sobre a população, principalmente sobre a população ocupacionalmente exposta e os fumantes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Cadmium. Environmental Health Criteria 134. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Geneva: Switzerland; 1992.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Public Health Statement For Cadmium. 2008.
3. Varoni MV, Palomba D, Gianorso S, Anania V. Cadmium as an environmental factor of hypertension in animals: new perspectives on mechanisms. *Vet Res Commun* 2003;27(1):807-810.
4. Meijer GW, Beems RB, Janssen GB, Vaessen HA, Speijers GJ. Cadmium and atherosclerosis in the rabbit: reduced atherogenesis by superseding of iron. *Food Chem Toxicol* 1996;34(7):611-621.
5. Téllez-Plaza M, Navas-Acién A, Guallar E. Cadmium as a novel cardiovascular risk factor: supportive evidence and future directions. *Nature Reviews* 2010;7(7):41-46.
6. Hoffmann D, Hoffmann I, El Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue: a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol* 2001; 14(7):767-790.

7. Loh HS. Cigarette smoking and the pathogenesis of atherosclerosis: a hypothesis. *Ir J Med Sci* 1973;142:174-178.
8. Sharrett AR, Coady SA, Folsom AR, Couper DJ, Heiss G, ARIC study. Smoking and diabetes differ in their associations with subclinical atherosclerosis and coronary heart disease: the ARIC Study. *Atherosclerosis* 2004;172(1):143-149.
9. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs: the Framingham study. *JAMA* 1972;221(7):661-666.
10. Lotufo PA. Epidemiology of heart disease in Brazil: history, current situation and proposed theoretical model. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996; 6:541-547.
11. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). World health organization [online] 2015. [acesso em 12 jul. 2015]. Disponível em: http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/en/.
12. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DBH VI). *Revista Bras Hipertens.* 2010;17(1):4.
13. Alsberg CL, Schwartz, EW. Pharmacological action of cadmium. *J Pharmacol Exp Ther* 1919;13:504-505.
14. Aoki A, Hoffer AP. Reexamination of the lesions in rat testis caused by cadmium. *Biol Reprod* 1978;18(4):579-591.
15. Fende PL, Niewenhuis RJ. An electron microscopic study of the effects of cadmium chloride on cryptorchid testes of the rat. *Biol Reprod* 1977; 16(3):298-305.
16. Houtman JP. Prolonged low-level cadmium intake and atherosclerosis. *Sci Total Environ* 1993;138(1-3):31-36.
17. Perry HM, Erlanger MW. Sodium retention in rats with cadmium-induced hypertension. *Sci Total Environ* 1981;22(1):31-38.
18. Gökalp O, Ozdem S, Donmez S, Dogan M, Demerin H, Kara HY et al. Delibas N. Impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in cadmium-hypertensive rats. *Toxicol Ind Health* 2009;25(7):447-453.
19. Sompamit K, Kukongviriyapan U, Donpunha W, Nakmareong S, Kukongviriyapan V. Reversal of cadmium-induced vascular dysfunction and oxidative stress by meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in mice. *Toxicol Lett* 2010;198(1):77-82.
20. Almenara CACP. Efeitos da exposição crônica ao cloreto de cádmio sobre a reatividade vascular e pressão arterial de ratos. [Dissertação de Mestrado]. Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2013.
21. Yiin SJ, Chern CL, Sheu JY, Lin TH. Cadmium induced lipid peroxidation in rat testes and protection by selenium. *Biomaterials* 1999;12(4):353-359.
22. Balaraman R, Gulati OD, Bhatt JD, Rathod SP, Hemavathi KG. Cadmium-induced hypertension in rats. *Pharmacology* 1989;38(4):226-260.
23. Fadloun Z, Leach GD. The effects of cadmium ions on blood pressure, dopamine-beta-hydroxylase activity and the responsiveness of in vivo preparations to sympathetic nerve stimulation, noradrenaline and tyramine. *J Pharm Pharmacol* 1981;33(10):600-604.
24. Schoczynska A, Martynowicz H. The impact of subchronic cadmium poisoning on the vascular effect of nitric oxide in rats. *Hum Exp Toxicol* 2005;24(7):353-61.

25. Cannon III RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the Endothelium. *Clin Chem* 1998;44(8-2):1809-1819.
26. Triggle CR, Hollenberg M, Anderson TJ, Ding H, Jiang Y L et al. The endothelium in health and disease – A Target for therapeutic intervention. *J Smooth Muscle R* 2003;39(6):249-267.
27. Kolluru GK, Siamwala JH, Chatterjee S. eNOS phosphorylation in health and disease. *Biochimie* 2010;92(9):1189-1198.
28. Martynowicz H, Skoczynska A, Wojakowska A, Turczyn B. Serum vasoactive agents in rats poisoned with cadmium. *Int J Occup Med Environ Health* 2004;17(4):479-485.
29. Kolluru GK, Tamilarasan KP, Geetha Priya S, Durgha NP, Chatterjee S. Cadmium induced endothelial dysfunction: consequence of defective migratory pattern of endothelial cells in association with poor nitric oxide availability under cadmium challenge. *Cell Biol Int* 2006;30(5):427-438.
30. Donpunha W, Konungviriyapan U, Sompamit K, Pakdeechote P, Konungviriyapan V, Pannangetch P. Protective effect of ascorbic acid on cadmium-induced hypertension and vascular dysfunction in mice. *Biometals* 2011;24(1):105-115.
31. Stroes E, Hijmering M, Zandvoort M, Wever R, Rabelink TJ, Faassen EE. Origin of superoxide production by endothelial nitric oxide syntase. *FEBS Lett* 1998;438(3):161-164. Förstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide syntase in vascular disease: From Marvel to menace. *Circulation* 2006;113(13):1708-1714.
32. Takaya T, Hirata K, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Inoue N et al. A specific role for eNOS-derived reactive oxygen species in atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(7):1632-1637.
33. Almenara CCP, Broseghuini-Filho GB, Vescovi MVA, Angeli JK, Faria TO, Stefanon I et al. Chronic cadmium treatment promotes oxidative stress and endothelial damage in isolated rat aorta. *Plos One* 2013;8(7):e68418.
34. Tzotzes V, Tzilalis V, Giannakakis S, Saranteas T, Papas A, Mourouzis I et al. Effects of acute and chronic cadmium administration on the vascular reactivity of rat aorta. *Biometals* 2007;20(1):83-91.
35. Obara A, Kamiya T, Izumi M, Hara H, Yamada H, Adachi T. Extracellular superoxide dismutase expression in COS7 cells exposed to cadmium chloride. *Biol Pharm Bull* 2011;34(9):1443-1447.
36. Ozturk IM, Buyukakilli B, Balli E, Cimen B, Gunes S, Erdogan S. Determination of acute and chronic effects of cadmium on the cardiovascular system of rats. *Toxicol Mech Methods* 2009;19(4):308-317.
37. Shigematsu I. The epidemiological approach to cadmium pollution in Japan. *Ann Acad Med Singap* 1984;13(2):231-236.
38. Kagamimori S, Watanabe M, Nakagawa H, Okumara Y, Kawano S. Case-control study on cardiovascular function in females with a history of heavy exposure to cadmium. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986;36(4):484-490.

39. Wronska-Nofer T, Wisniewska-Knpl J, Wyszynska K. Prooxidative and genotoxic effect of transition metals (cadmium, nickel, chromium, and vanadium) in mice. *Trace Elem Electroly* 1999;15(2):87-92.
40. Kopp, SJ, Fischer VW, Erlanger M, Perry EF, Perry HM Jr. Electrocardiographical, biochemical and morphological effects of chronic low level cadmium feeding on the rat heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;159(3):339-345.
41. Kolakowski J, Baranski B, Opalska B. Effect of long-term inhalation exposure to cadmium oxide fumes on cardiac muscle ultrastructure in rats. *Toxicol Lett* 1983;19(3):273-278.
42. Kisling GM, Kopp SJ, Paulson DJ, Hawley PL, Tow JP. Inhibition of rat heart mitochondrial respiration by cadmium chloride. *Toxicol App Pharmacol* 1987;89(3):295-304.
43. Wang Y, Fang J, Leonard SS, Rao KM. Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med* 2004;36(11):1434-1443.
44. Turkcan A, Scharinger B, Grabmann G, Keppler BK, Laufer G, Bernhard D et al. Combination of Cadmium and High Cholesterol Levels as a Risk Factor for Heart Fibrosis. *Toxicol Sci* 2015;145(2):360-371.
45. Prentice RC, Hawley PL, Glonek T. Calcium-dependent effects of cadmium on energy metabolism and function of perfused rat heart. *Toxicol App Pharmacol* 1984;75(2):198-210.
46. Shen JB, Jiang B, Pappano AJ. Comparison of L-type calcium channel blockade by nifedipine and/or cadmium in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294(2):562-570.
47. Follmer CH, Lodge NJ, Cullinan CA, et al. Modulation of the delayed rectifier, IK, by cadmium in cat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1992;262(1 Pt 1):C75-83.
48. Vescovi MVA. Efeitos da exposição ao CdCl₂ em ratos: um estudo de deposição tecidual e uma visão cardiovascular. [Dissertação de Mestrado]. Departamento de Química da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória; 2013.
49. Mendham NJ, Denney RC, Barnes JD, Thomas MJK. VOGEL. Análise química quantitativa. 6. ed. São Paulo: LTC; 2011.
50. Paoliello MM, Gutierrez PR, Turini CA, Matsuo T, Mezzaroba L, Barbosa DS et al. Reference values for lead in blood in urban population in southern Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2001;9(5):315-319.
51. Vassallo DV, Lebach EC, Moreira CM, Wiggers GA, Stefanon I. Lead reduces tension development and the myosin ATPase activity of the rat right ventricular myocardium. *Braz J Med Biol Res* 2008;41(9):789-795.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**HEMORRAGIA DIGESTIVA REFRACTÁRIA POR USO DE NOVO
ANTICOAGULANTE ORAL EM PACIENTE OCTAGENÁRIO PORTADOR DE
FIBRILAÇÃO ATRIAL CRÔNICA: RELATO DE CASO***

Refractory digestive hemorrhage by use of direct anticoagulant in octagenary patient with chronic atrial fibrillation: case report.

Renato Lirio Morelato^{1,2}, Ana Clara de Barros Pretti², Bruno Pignaton Ruschi de Aragão², Luíza Moulin Rezende², Cristiano Ventorim de Barros^{1,2}, Flavio Takemi Kataoka^{1,2}, Luciene Lage da Motta^{1,2}, Alessandra Tieppo^{1,2}.

- 1 Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.
- 2 Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.
- 3 Trabalho de conclusão de curso em medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM.

Data de submissão: 10/09/2019; Data de aprovação: 25/09/2019.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Renato Lirio Morelato.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES. Programa de residência médica de Geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Rua Dr. João dos Santos Neves 143 – Vila Rubim – 29025-023 Vitória ES – Brasil.

E-mail: renato.morelato@emescam.br

Palavras-chave

Anticoagulantes
Fibrilação atrial
Hemorragia
Idoso de 80 anos ou mais

Resumo

Fibrilação atrial é a arritmia cardíaca sustentada mais prevalente do mundo, cuja incidência aumenta progressivamente com o envelhecimento humano, apresenta elevada morbimortalidade, especialmente o acidente vascular cerebral, muito comum na população idosa. A terapia preconizada para reduzir eventos tromboembólicos são os dos anticoagulantes orais; atualmente a varfarina vem sendo substituída pelos novos anticoagulantes orais (NACOs), pela facilidade de manejo terapêutico. Apresentamos o caso de um senhor de 88 anos de idade, portador de insuficiência coronariana crônica com histórico recente de fibrilação atrial sustentada, que foi introduzido um inibidor direto da trombina, a dabigatana 110mg duas vezes ao dia, como estratégia preventiva. Ele apresentou um quadro de hemorragia digestiva volumosa após seis meses de uso do NACO. Internou com necessidade de várias transfusões sanguíneas e evoluiu por duas semanas sem estabilizar o quadro clínico. Não foi detectado o local do sangramento pela endoscopia digestiva alta e a colonoscopia demonstrava um sangramento ativo procedente do intestino delgado. Através de angiotomografia abdominal foi detectado, em topografia em terminal de intestino delgado, o possível local de sangramento. Foi indicada intervenção cirúrgica no 16º dia de internação, a qual, por meio do método de translucência de íleo terminal, confirmou o local de sangramento, com enterectomia do segmento comprometido. O exame histopatológico demonstrou epitélio atrófico com vasos congestos.

INTRODUÇÃO

Fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais prevalente do mundo. A importância do seu manejo e conhecimento deve-se principalmente à grande associação com eventos de elevada morbimortalidade, como o acidente vascular encefálico (AVE), principalmente o isquêmico. Por isso, deve-se estabelecer uma terapia que vise a redução do risco de ocorrência de eventos tromboembólicos. Nos últimos cinco anos, as diretrizes substituíram a varfarina pelos novos anticoagulantes orais (NACOs) para anticoagulação nos casos de FA não valvar

por motivos de janela terapêutica ampla; início de ação rápida; não necessidade de monitorização laboratorial regular (dispensa controle com INR); farmacocinética e farmacodinâmica previsível; meia vida curta; pouca interação alimentar e medicamentosa (dispensa restrição à alguns alimentos); posologia mais favorável; entre outros benefícios¹.

A classe dos NACOs apresenta mecanismos de ação diferentes entre os seus fármacos. A Dabigatana, em específico, é um anticoagulante que age inibindo diretamente a trombina. Estudos

evidenciaram que a Dabigatrana na dosagem de 110mg apresentou taxas de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica semelhantes à varfarina, além de menores taxas de hemorragia grave. Já a dosagem de 150mg foi associada a menores ocorrências de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica, mas semelhantes de hemorragia grave se comparado à varfarina². Outro importante estudo afirmou que, em pacientes com idade inferior a 75 anos, as doses de dabigatrana em comparação à varfarina apresentam menor risco de sangramento intracraniano e extracraniano. Já em pacientes com 75 anos ou mais, o risco de sangramento intracraniano é menor, porém o risco de sangramento extracraniano é semelhante ou até maior quando comparadas ambas as doses de dabigatrana e com a varfarina³.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, pelo parecer nº 3.600.090 (25/09/2019), CAAE 20507619.0.0000.5065.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 88 anos, com autonomia e independência funcional, lúcido, portador de fibrilação atrial paroxística (FAP), CHADVASC 4 (risco de tromboembolismo elevado), HASBLED 3 (risco de sangramento moderado), doença arterial coronariana (DAC) e evento de infarto agudo do miocárdio (IAM) com implantação de dois stents há 17 anos, além de insuficiência cardíaca com fração ejeção de 40%. Tabagista por 50 anos, com ½ maço por dia. Em uso de omeprazol, enalapril, sinvastatina, carvedilol, ácido acetil salicílico tamponado e dabigatrana 110mg de 12 em 12h.

Em acompanhamento regular no setor de cardiologia e geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), foi admitido no pronto-socorro da instituição com hemorragia digestiva, o qual referia sintomas de astenia, vertigem, hipotensão postural e melena, este último presente há 1 semana. Na admissão, apresentava Hb 4,8, TAP 30%, urocultura negativa e discreta leucocitose. Sendo realizada a hipótese diagnóstica de evento adverso pelo uso de dabigatrana. Devido à anemia importante, foi prescrito transfusão de 2 concentrados de hemácia, 3 plasmas frescos congelados e suspenso do AAS e da dabigatrana como abordagem inicial.

A internação do paciente durou 28 dias e a suspensão dos medicamentos foi mantida por todo esse tempo, assim como a dieta oral específica para DRC. No segundo dia da internação, foi realizada endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia, evidenciando pangastrite atrófica leve. Os episódios de melena continuaram e o TAP se manteve alargado. No sexto dia, realizou-se colonoscopia (exame completo até íleo terminal), com resultado de grande quantidade de coágulos e indicação de provável hemorragia digestiva em sítio supracólico (jejuno ou íleo), não podendo ser identificado pelo método. Na primeira semana de internação, foi realizado um total de 4 transfusões de concentrado de hemácia e 3 plasmas frescos congelados, sem melhora clínica.

Na segunda semana de internação, foram realizados os exames de angiotomografia abdominal, TC de tórax e TC de abdome. Neste último, foi identificada a área de hiperrealce na fase arterial, visualizada junto à parede de alça de intestino delgado na entrada da pelve à direita, aparentemente em projeção do íleo, medindo cerca de 2cm x 1,6cm x 0,5cm (respectivamente em seus maiores diâmetros longitudinal x anteroposterior x transversal), sem determinar borramento dos

planos mioadiposos ao redor. A imagem é iso/hipodensa na fase sem contraste e apresenta realce reduzido, porém, ainda na fase tardia, há achado de aspecto indeterminado. Também foi realizada a angiografia mesentérica, não sendo identificado sangramento pelo método.

Como o paciente mantinha TAP alargado, foi solicitada a avaliação da hematologia, que sugeriu coleta de TAP com mistura a 50% para definir deficiência de fator ou presença de inibidor – sem alterações. Ocorreram episódios de enterorragia no 8º e 14º dia e foram realizadas mais 4 transfusões de concentrado de hemácias. A equipe da gastroenterologia introduziu o uso de talidomida para estabilização do quadro – sem melhora. Laparotomia exploradora e cintilografia com marcação de hemácias foram as duas condutas sugeridas para o caso.

Como as medidas anteriores não obtiveram sucesso na interrupção da hemorragia e mantinha anemia importante e a constante necessidade de transfusões, indicou-se laparotomia exploradora, uma vez que a cintilografia não seria um exame curativo. Foi feito o risco cirúrgico do paciente que determinou baixo risco operatório (Classe 3 de Lee) e iniciou-se o preparo para a cirurgia com transfusão de 2 concentrados de hemácia. No 16º dia de internação, realizou-se a laparotomia, sendo identificado por meio do método de transiluminação perioperatória de alça intestinal, uma lesão vascular a 15cm de distância da válvula íleo-cecal e um conteúdo de aspecto sanguinolento no interior das alças de íleo e cólon, resultando em enterectomia do segmento ileal. A análise histopatológica da peça determinou hemorragia superficial recente com sangue vivo e intenso na luz e sem pigmento de hemossiderina. Não foram encontrados sinais de necrose ou trombose (ausência de fibrina, neovascularização, processo inflamatório e elementos de

sangue digerido). A mucosa apresentou-se preservada, porém, edemaciada e com vasos congestos. Evidenciou-se uma área de atrofia do epitélio, mas sem sinais de lesão reparativa completa e a região de mucosa próxima a área alterada encontra-se inalterada, falando a favor de um trauma mecânico local.

Pós-operatório foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), apresentou alteração da função renal, hiponatremia, acidose metabólica, episódios de melena e fibrilação atrial, sendo realizadas as medidas indicadas para controle. Alta na UTI e retorno para a enfermaria, onde permaneceu por mais 4 dias, fazendo uso de furosemida devido à congestão com broncoespasmo e vitamina K. Alta hospitalar com encaminhamento ao ambulatório de cardiologia do HSCMV para ser determinada a conduta medicamentosa do anticoagulante e acompanhamento com a equipe de Geriatria. Também recebeu encaminhamento para o hematologista, com o objetivo de se investigar coagulopatia.

DISCUSSÃO

A fibrilação atrial (FA) é um importante problema de saúde pública. As consequências clínicas em decorrência de fenômenos tromboembólicos e comprometimento cognitivo progressivo vascular têm impacto importante na qualidade de vida das pessoas idosas.⁴ O escore CHADVAS é o mais indicado para avaliar anticoagulação na faixa etária superior a 65 anos. O escore de risco para hemorragia mais empregado na atualidade é o HAS-BLE, cuja pontuação > 3 indica maior risco de hemorragia pelo anticoagulante oral (ACO). Deve-se destacar, contudo, que esse escore não contraindica o uso de ACO, mas orienta

quanto à necessidade de cuidados especiais para tornar o tratamento mais seguro.⁴

O paciente do sexo masculino, 88 anos, com autonomia, boa funcionalidade e lúcido, portador de fibrilação atrial paroxística (FAP), CHADVASC 4 (risco de tromboembolismo elevado), HASBLED 3 (risco de sangramento moderado), doença arterial coronariana (DAC) e evento de infarto agudo do miocárdio (IAM) com implantação de dois stents há 17 anos, além de insuficiência cardíaca com fração ejeção de 40% (multimorbidade e polifarmácia), portanto com indicação para uso de anticoagulação; optou-se por dabigatana (110 mg duas vezes ao dia), um inibidor direto da trombina, pelo menor risco de sangramento.⁶

Em uma revisão sistemática e meta-análise recente, de dados de ensaios clínicos controlados randomizados e estudos do mundo real, observou-se que não houve diferença significativa no risco de sangramento gastrointestinal, entre pacientes que recebem NACOs versus tratamento convencional, apenas observado um aumento de 39% com uso de Rivaroxaban.⁷

A hemorragia digestiva volumosa ocorreu em 1,07% (1220/ 102.122) no grupo NACOS e 0,92% (753/81.630) em grupo de tratamento convencional, entretanto com risco menor com apixabana e Dabigatran,⁷ porém a necessidade de intervenção cirúrgica é raramente necessária para contenção do quadro. Por apresentar meia-vida curta, um sangramento de pequeno porte pode ser resolvido apenas com a suspensão do

medicamento, e casos mais graves apresentam boa resposta à hemodiálise, uma vez que a ligação às proteínas plasmáticas é fraca e possui metabolismo predominantemente renal. Outras formas de condução da hemorragia são o uso de carvão ativado, porém é contraindicado em situações de hemorragia digestiva, administração de Plasma Fresco Congelado e Concentrado de Complexos protrombóticos, principalmente em situações de hemorragias graves. Embora não estejam disponíveis atualmente no Sistema Único de Saúde (SUS), existem reversores da ação dos NACOs, sendo o Idarucizumab específico para a Dabigatran. A cirurgia é reservada para casos específicos, como é exemplificado neste relato.⁴

Após seis meses de uso contínuo do NACO, o paciente apresentou quadro de hemorragia digestiva volumosa refratária, com necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas evoluindo para tratamento cirúrgico, com bom resultado. Não foi feito reversor na presente data.

CONCLUSÃO

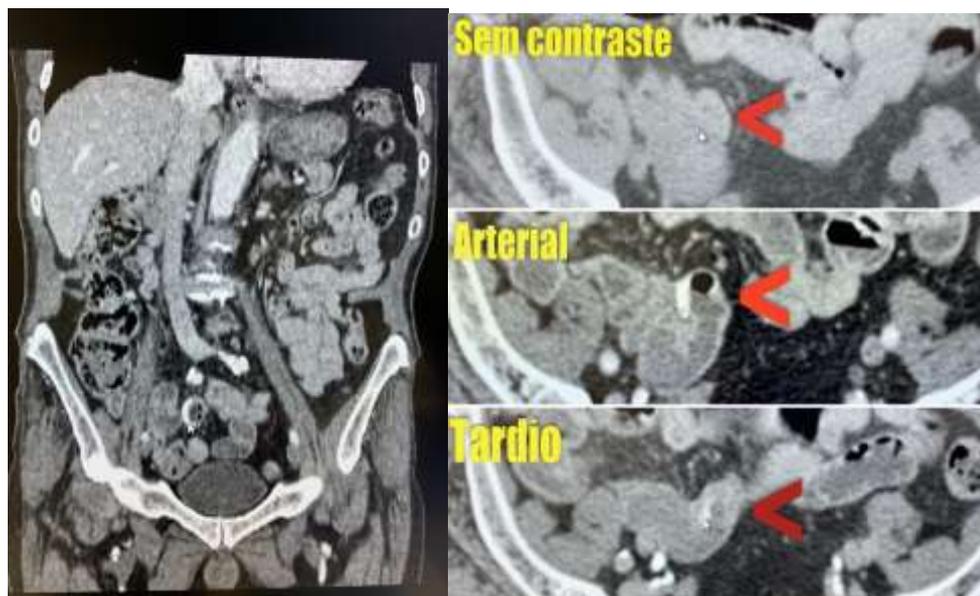
A necessidade de abordagem cirúrgica em complicação por hemorragia digestiva volumosa decorrente do uso de anticoagulação é um evento raro na literatura médica. Em pacientes muito idosos, o risco é decorrente da presença de multimorbidade, polifarmácia com interação entre os fármacos de uso contínuo e o declínio da função renal associado ao envelhecimento normal.

GRATIDÃO

"Agradecemos de coração ao personagem real do caso clínico que foi mais uma vítima fatal, junto à esposa, da COVID-19 (*in memoriam*)."

Os autores.

Imagem 1



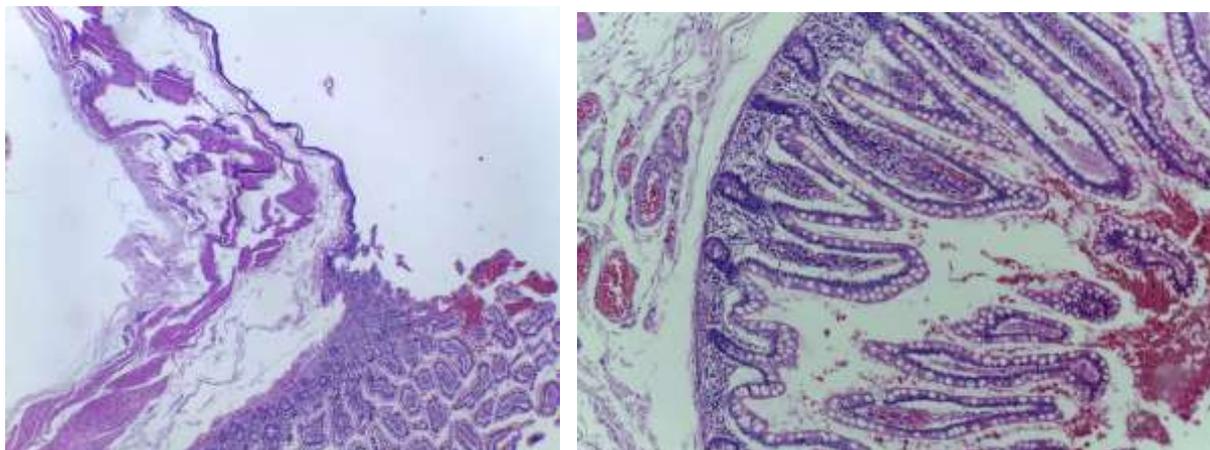
- a. Imagens Tomografia de Abdomem (sem e com contraste) demonstrando local do sangramento

Imagem 2



- b. Cirurgia por técnica de translucência evidenciando a lesão vascular.

Imagem 3



- c. Epitélio atrófico, próximo à região de mucosa preservada. Luz intestinal com sangue vivo, demonstrando intensa concentração de hemácias. Nota-se também os vasos congestionados.

REFERÊNCIAS

Marques Marcos Areas. Os novos anticoagulantes orais no Brasil. *J. vasc. bras.* 2013; 2(3): 185-186.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12):1139-51.

Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-72.

Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Sociedade Brasileira de Cardiologia.* 2016;106(4): 1-22.

Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation.* 2014;129(23):2371-9.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.

Risk of Major Gastrointestinal Bleeding With New vs Conventional Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, Wang XH, Zhang L, Shen L, Li Z et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:792–799.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**
INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

EXPOSIÇÃO AO CÁDMIO COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA E SEU EFEITO SOBRE VASOS DE RESISTÊNCIA

Exposure to cadmium as a public health problem and its effect on resistance vessels

Priscila Rossi de Batista¹, Ingridy Reinholz Grafites Schreider³, Cindy Medici Toscano², Dalton Valentim Vassallo⁴

- 1 Doutora em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (PPGCF) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES); Pós-doutoranda do PPGCF-UFES.
- 2 Mestre em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Doutoranda em Ciências Fisiológicas do PPGCF-UFES.
- 3 Aluna de Iniciação Científica do PPGCF-UFES; Graduanda em Enfermagem pela UFES.
- 4 Mestre e Doutor em Biofísica pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Data de submissão: 10/12/2016; Data de aprovação: 14/06/2017.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Priscila Rossi de Batista

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, 29040-091, Vitória, ES, Brasil. Tel: 55-27-33357329; FAX: 55-27-3357329.

E-mail: pri.ftp@gmail.com

Palavras-chave

Exposição ao cádmio;
Saúde pública;
Artéria de resistência.

Resumo

Objetivo: Elaborar uma revisão bibliográfica sobre a exposição ao cádmio como um problema de saúde pública e o efeito dessa exposição sobre o sistema vascular e os vasos de resistência. **Métodos:** trata-se de uma revisão narrativa estruturada em três fases: 1) elaboração das perguntas norteadoras: “Como a exposição ao cádmio constitui um problema de saúde pública?” e “Quais os efeitos da exposição ao cádmio sobre os vasos de resistência?”; 2) amostragem na literatura e seleção dos estudos; 3) análise crítica dos estudos selecionados. **Resultados:** obteve-se uma revisão sobre história, características, níveis de cádmio aceitos atualmente, fontes de exposição, utilização, cinética e distribuição do cádmio no organismo; bem como os efeitos do cádmio sobre o sistema vascular e os vasos de resistência. **Conclusão:** os estudos demonstram que os efeitos já conhecidos da exposição ao cádmio prejudicam o sistema cardiovascular, em especial a função do sistema vascular e dos vasos de resistência, constituindo um problema de saúde pública; entretanto, mais estudos devem ser desenvolvidos a fim de elucidar os mecanismos pelos quais o cádmio pode participar da fisiopatologia de doenças cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

O metal cádmio é utilizado principalmente como pigmento para criar cores como amarelo, laranja, vermelhos e corantes marrons, sendo utilizado na composição de tintas, de plásticos e de cerâmicas. O cádmio também é usado na produção das baterias de níquel-cádmio e no processo de galvanização, como um anticorrosivo. Ele pode ser encontrado em condutores elétricos, no cloreto de polivinilo (PVC), em fotocélulas, pneus, radiadores de automóveis, componentes eletrônicos, dentre outros.

O uso do cádmio na produção de pigmentos, estabilizantes de PVC e na galvanização tem sido reduzido e em alguns países foi até extinto. No entanto, na União Europeia tais fins ainda representam uma grande porção do

consumo total de cádmio. A crescente produção de baterias níquel-cádmio no mercado mundial chega a contribuir com aproximadamente 78% do consumo total do metal¹.

Apesar de a ideia dos metais pesados (em especial, chumbo, mercúrio, cádmio e arsênio) serem considerados fatores de riscos para a saúde, inclusive para o sistema cardiovascular², estar amplamente difundida, os mecanismos pelos quais os metais produzem os seus efeitos adversos ainda não estão completamente esclarecidos.

Sabe-se que a exposição ao cádmio leva ao prejuízo de diferentes órgãos e sistemas do organismo. Dependendo da dose, via e duração da exposição, o cádmio pode danificar vários órgãos, incluindo os rins, pulmões, fígado e testículos^{3,4}. O cádmio também possui atividade teratogênica e

carcinogênica^{5,6}. Além disso, evidências sugerem que muitos dos efeitos do cádmio no organismo envolvem ações sobre o sistema cardiovascular, inclusive sobre o endotélio vascular⁷⁻¹³. O endotélio é capaz de liberar substâncias metabolicamente ativas, as quais modulam importantes funções no organismo, tais como o controle do tônus vasomotor, o calibre vascular, o fluxo sanguíneo e também participam do controle das respostas inflamatórias e imunológicas¹⁴.

Nesse contexto, considerando que o tônus vascular de artérias de resistência é o principal determinante na resistência vascular periférica, e que esta resistência é importante na regulação da pressão sanguínea e na distribuição do fluxo sanguíneo entre e dentro dos tecidos e órgãos do corpo, essa revisão teve como objetivo buscar na literatura evidências científicas relacionadas ao impacto da exposição ao cádmio sobre a saúde pública, com enfoque para seus efeitos sobre os vasos de resistência.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa relacionada aos efeitos da exposição ao cádmio na saúde pública e, de modo específico, sobre os vasos de resistência. Este tipo de revisão da literatura possibilita a incorporação de evidências por conveniência, por uma expertise na temática, de forma a construir conhecimento sobre um determinado tema de relevância científica.

O processo de revisão foi sistematizado em três fases distintas, sendo a primeira delas relativa à elaboração das perguntas norteadoras: “Como a exposição ao cádmio constitui um problema de saúde pública?” e “Quais os efeitos da exposição ao cádmio sobre os vasos de resistência?” A segunda fase correspondeu à amostragem na literatura, que procurou incluir a maior

variedade possível de produtos identificados e garantir a variedade e amplitude dos resultados.

Neste sentido, foi realizada seleção eletrônica nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe), MEDLINE (National Library of Medicine, Estados Unidos) e PUBMED (US National Library of Medicine / National Institutes of Health). A busca eletrônica foi realizada através das seguintes combinações de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*cadmium exposure; blood cadmium concentrations; population exposure; effects of cadmium; vascular reactivity; resistances arteries*”, e se baseou na adoção dos seguintes critérios de inclusão: a indexação de estudos nas respectivas bases de dados nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram definidos como critérios de exclusão: produções sem disponibilidade do texto na íntegra ou com tema central do estudo não relacionado à temática.

A terceira fase desta revisão consistiu na análise crítica dos estudos selecionados. A tomada de decisão quanto à inclusão ou rejeição dos estudos foi baseada na leitura de títulos dos estudos selecionados, seguida pela análise crítica dos resumos. Foram rejeitados os estudos com tema central não relacionado à temática proposta para a revisão. Em uma segunda análise, procedeu-se à verificação de conteúdos na íntegra, norteadas pela técnica de análise temática para identificação das ideias centrais apresentadas.

3 RESULTADOS/DISCUSSÃO

3.1 Características do cádmio

O cádmio é um metal de transição e na classificação periódica está localizado no grupo IIB, é branco prateado, maleável, dúctil, apresenta resistência química e mecânica. Os estados de oxidação do cádmio variam de acordo com os

compostos, podendo ser +1, ou +2. O estado de oxidação +1 é muito raro, apresentando-se quase sempre no estado de oxidação +2¹⁵. Este metal foi descoberto no ano de 1817, pelo químico alemão Friedrich Stromeyer, quando do aquecimento da calamita (carbonato de zinco). Ao aquecer o minério em seu estado impuro, ele observou uma coloração diferente durante o experimento, suspeitando tratar-se de outro metal, até o momento desconhecido. O nome do elemento é proveniente do latim “*cadmia*” que significa calamita, em virtude do cádmio encontrar-se presente neste minério¹⁵.

O cádmio não é encontrado na sua forma elementar na natureza, mas sim combinado com outros elementos, tais como oxigênio, cloro ou enxofre. É obtido industrialmente como subproduto da purificação eletrolítica do cobre, chumbo e zinco ou por redução do sulfeto de cádmio (CdS)¹⁶.

O uso do cádmio na produção de pigmentos, estabilizantes de PVC e na galvanização tem sido reduzido e em alguns países foi até extinto. No entanto, na União Europeia tais fins ainda representam uma grande porção do consumo total de cádmio¹. A produção de baterias níquel-cádmio vem ganhando grande espaço no mercado mundial contribuindo para aproximadamente 78 % do consumo total do metal¹.

3.2 Níveis de cádmio

A Organização Mundial de Saúde adota como limite de segurança para a ingestão de cádmio de 7 µg/semana/kg de peso corporal. Esse valor foi baseado na concentração renal crítica de cádmio de 100 a 200 µg/g de peso seco, o que corresponde à concentração urinária de cádmio de 5 a 10 µg/g de creatinina¹⁷. Os principais marcadores de exposição ao cádmio são as concentrações de cádmio na

urina e no sangue total. A concentração de cádmio na urina de 24 horas é utilizada como marcador para a exposição de longo prazo¹⁸. Já a concentração sanguínea de cádmio reflete exposição mais recente, decorrentes dos últimos meses¹⁸ e tem como limite de tolerância biológica o valor de 5 µg/L de cádmio no sangue¹⁹.

3.3 Fontes de exposição e utilização

As fontes naturais de cádmio na atmosfera são a atividade vulcânica, a erosão de rochas sedimentares e fosfáticas e os incêndios florestais. O cádmio está presente, em menor quantidade, na maioria dos solos, rochas e águas, enquanto que se encontra em abundância associado ao chumbo, zinco e alguns minérios de rocha de fosfatos, que são uma rica fonte de fosfato para a produção de fertilizantes^{20,21}.

O cádmio é encontrado em toda a crosta terrestre na concentração de 0,1-0,5 ppm. É também um constituinte natural das águas dos oceanos com níveis médios entre <5 e 110 ng/L e geralmente concentra-se perto de áreas costeiras na forma de fosfatos marinhos²². Em 1983, cerca de 140-1500 toneladas de cádmio foram lançadas para a atmosfera através de erupções vulcânicas²³. Para o mesmo ano, Nriagu e Pacyna²⁴ estimaram a contaminação atmosférica por fontes antropogênicas em 7600 toneladas de cádmio.

As fontes antropogênicas incluem as atividades de mineração, produção, consumo e disposição de produtos que utilizam cádmio e as fontes consideradas “inadvertidas”, onde o cádmio é constituinte natural do material que está sendo processado ou consumido: metais não ferrosos, ligas de zinco, chumbo e cobre, emissões de indústrias de ferro e aço, combustíveis fósseis²⁵. As concentrações relatadas de cádmio no sangue de trabalhadores expostos estão geralmente compreendidas entre 5 e 50

µg/L, mas exposições extremas tiveram como resultado os níveis de entre 100 e 300 µg/L^{26,27}.

As fontes antropogênicas são as principais fontes de contaminação da população com cádmio, sobretudo as indústrias, que são responsáveis pela contaminação da população de áreas ao seu entorno. Um exemplo clássico de contaminação por cádmio foi bastante divulgado: em 1910, no período pós-guerra, o acidente ocorrido nas margens do rio Jintsu, na região de Funchu Machi, no Japão, quando plantadores de arroz e pescadores se viram acometidos de dores reumáticas e mialgias. Esses trabalhadores foram vítimas dos despejos industriais de jazida de zinco e chumbo denominada de Kamioka e da respectiva usina de processamento de chumbo e zinco, localizadas a 50 km das margens do rio. A doença, causada pelo cádmio, elemento contaminante natural deste processamento, ficou conhecida na ciência médica como *Itai-Itai*. Adquiriu este nome porque as vítimas gemiam muito e *itai-itai* significa o gemido da dor "ai ai". É caracterizada por dores súbitas na área lombar, nas costas e nas articulações. Mesmo com protestos da população contra a contaminação dos arrozais, para atender a demanda da indústria bélica, ocorreu aumento da produção de chumbo e zinco. Isso elevou a concentração de cádmio nos efluentes do referido rio, o que resultou no agravamento da contaminação da população²⁸.

Em 1006, em Itaguaí, Rio de Janeiro, Brasil, uma fábrica de zinco eletrolítico foi denunciada por despejar na região mais de 50 milhões de litros de água e lama contendo zinco e cádmio, contaminando os manguezais que abrigavam caranguejos, siris, ostras e mexilhões, consumidos pelas populações locais e da cidade do Rio de Janeiro²⁹.

Devido às suas propriedades não biodegradáveis, o cádmio persiste no

ambiente e bioacumula em plantas e animais, incluindo o ser humano^{30,31}. Certas plantas (por exemplo, tabaco, amendoim, sementes de girassol, sementes de linhaça) e animais (por exemplo, filtradores como ostras) podem bioacumular altos níveis de cádmio e são referidos como hiper-acumuladores^{32,33,34}. O conteúdo de cádmio de ostras do oceano Pacífico chega a 13,5 mg/kg de peso seco, enquanto que a quantidade de cádmio observada nas ostras da costa da Nova Zelândia é duas vezes maior, devido à contaminação dessa área³⁵.

A alimentação e o tabagismo são as principais fontes de exposição para a maioria das pessoas. Alto conteúdo corporal de cádmio foi associado ao consumo frequente de moluscos e crustáceos^{35,36,37} e ao tabagismo^{38,39}. A maior fonte de captação de cádmio por humanos é, portanto, o tabagismo (um cigarro contém aproximadamente 1 a 2 µg; diariamente há a captação de aproximadamente 1 a 3 µg por maço fumado) e para não fumantes a alimentação é a maior fonte (ingestão diária, aproximadamente 30 µg, captação de cerca de 1 a 3 µg)²².

O acúmulo substancial em vegetais folhosos, em sementes oleosas e em folhas de tabaco é devido ao uso de fertilizantes fosfatados que possuem o metal em sua constituição²⁰. Fumantes apresentam aproximadamente o triplo da concentração sanguínea de cádmio encontrada na população não fumante (1.58 µg.L⁻¹ para fumantes vs 0.47 µg.L⁻¹ para não fumantes), o que faz do fumo do tabaco a principal forma de exposição não ocupacional ao cádmio²².

Abu-Hayyeh S et al.⁴⁰ demonstraram que o teor de cádmio em aortas de humanos aumenta em proporção direta para os anos/maço de cigarros fumados, com o acúmulo seletivo na camada média. A concentração média de cádmio na camada

média de aorta de humanos foi de 7 µmol/L. Essa concentração de cádmio foi suficiente para reduzir significativamente a síntese de colágeno nessas células. A exposição de cádmio nos fumantes tem sido associada ao aumento do risco de hipertensão e a doenças cardiovasculares⁴¹ que pode ser explicado também no estudo de Colacino⁴², realizado com a população dos EUA através da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição de 2003-2010 (NHANES), onde demonstram o tabagismo como forte fator pró-aterosclerótico e pró-inflamatório.

Outra forma de exposição crescente, em especial para crianças, é através de pigmentos coloridos que contêm esse metal. A concentração de cádmio tem sido uma das principais causas de *recall* em diferentes produtos infanto-juvenis como joias, brinquedos, tintas, dentre outros. Em 2010, empresas voltadas para o mercado pré-adolescente, incluindo Claire's Stores, Walmart e Dress Barn, fizeram *recall* de produtos como colares, brincos e pulseiras, depois de descobrirem que os produtos continham níveis substanciais de cádmio. No mesmo ano, a empresa McDonald's realizou *recall* de 12 milhões de copos do personagem infantil *Shrek* pelo mesmo motivo⁴³. O cádmio foi utilizado nesses produtos para produzir cores como vermelho e amarelo intenso.

3.4 Cinética e distribuição do cádmio no organismo

Conforme mencionado, o fumo do tabaco é a principal forma de exposição não ocupacional ao cádmio. Mas isso não se deve somente ao fato de que as folhas de tabaco acumulam o cádmio do solo, já que as sementes oleosas, como semente de girassol, amendoim e linhaça, também apresentam propriedade acumuladora de cádmio, de maneira similar às folhas de tabaco. No entanto, cerca de 50% do

cádmio inalado é absorvido, enquanto que a via oral permite a absorção de apenas 5% da dose do metal²¹. O cádmio se acumula em diversos órgãos, principalmente nos rins e no fígado, apresentando meia-vida em torno de 10 a 35 anos em humanos²¹. Sua excreção renal diária é de apenas 0.007% do conteúdo corporal de cádmio, apresentando grandes variações entre indivíduos²¹.

O cádmio não apresenta função essencial conhecida para os organismos, não apresentando, assim, mecanismos específicos para sua absorção, transporte e entrada nas células. Para tal, ele utiliza mecanismos desenvolvidos para os metais essenciais, em especial o ferro, zinco, magnésio e cálcio, como o transportador de metais divalentes 1 (DMT1). Assim, o estado nutricional do indivíduo, como seu conteúdo de ferro, irá influenciar na absorção intestinal do cádmio devido à competição do ferro e do cádmio pelos carreadores. A dieta pobre em ferro aumenta a expressão do DMT1, que transporta ferro, mas também cádmio, o que aumenta a absorção de cádmio⁴⁴. Em um estudo realizado com tailandeses, pesquisadores observaram que mulheres com depleção de ferro apresentavam conteúdo de cádmio 3 a 4 vezes maior que o observado em mulheres de mesma idade e com estoques normais de ferro⁴⁵.

Após absorvido, o cádmio (Cd^{2+}) ganha a circulação onde pode circular, como íon livre, ou se ligar a proteínas plasmáticas, como albumina e metalotioneína (MT), uma proteína de baixo peso molecular, rica em cisteína, com grande afinidade por metais^{46,47}. A ligação a essa proteína impede as ações do cádmio sobre outras macromoléculas e dificulta a excreção renal desse metal⁴⁴. Assim, o cádmio é absorvido pelas células dos órgãos alvo (fígado, rins e testículos), através de transportadores de soluto e de canais de cálcio, manganês, ferro^{46,48,49}.

3.5 Efeitos da exposição ao cádmio sobre o sistema vascular e os vasos de resistência

O funcionamento do sistema vascular envolve interações complexas entre o endotélio vascular, o músculo liso vascular, o sistema imunitário, o sistema nervoso, e até mesmo fatores químico-metabólicos locais em órgãos e tecidos⁵⁰⁻⁵³. O prejuízo deste funcionamento, como o causado pela toxicidade do cádmio, pode contribuir para uma variedade de condições patológicas, incluindo aterosclerose e hipertensão^{8,9,54,55}. São diversas as evidências da associação entre altos níveis de cádmio e hipertensão, acidente vascular cerebral e parada cardíaca^{9,56,57}.

A hipótese de que o endotélio vascular é um importante alvo na toxicidade ao cádmio foi primeiramente relatada ainda no século XX, quando Alsberg e Schwartze⁵⁸ demonstraram que a exposição aguda ao cádmio, administrada por via subcutânea em ratos, provocou coloração arroxeadada nos testículos desses animais. Na década de 1950 e 1960, outros pesquisadores relataram que o cádmio causou hemorragia dos testículos em uma ampla variedade de espécies⁵⁹⁻⁶². Estudos posteriores atribuíram esse efeito vascular do cádmio à ruptura das junções entre as células endoteliais de capilares e vênulas testiculares, resultando em aumento da permeabilidade testicular, seguido de edema, hemorragia e necrose⁶³⁻⁶⁷.

Através de experimentos *in vitro* em células endoteliais, observou-se que uma baixa concentração de cádmio induz morte celular e leva ao aumento da permeabilidade dessas células⁶⁸. Além disso, autores⁶⁹ relataram que o cádmio induz a expressão de moléculas de adesão pró-aterogênica à superfície de células endoteliais, tais como molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular (VCAM-1),

facilitando a adesão e a migração de células do sistema imunológico para a parede do vaso. Outros pesquisadores demonstraram que o cádmio pode inibir diretamente a migração de células endoteliais, associando esses efeitos com produção reduzida de óxido nítrico pelas células endoteliais⁷⁰.

São crescentes as evidências indicando que certos metais tóxicos, principalmente cádmio e arsênio, podem ter importantes efeitos sobre a angiogênese. Prozialeck e outros autores¹¹ publicaram uma revisão em que destacam os possíveis efeitos do cádmio no processo angiogênico. Nai e colaboradores⁷¹ descreveram que as células endoteliais e as células musculares lisas são capazes de absorver o cádmio, podendo transportá-lo para o espaço subendotelial, iniciando a proliferação destas células e levando ao espessamento da camada média da parede do vaso.

Vale ressaltar a relação existente entre níveis de cádmio e hipertensão, sugerida por diversos estudos^{30,54,72-74}. Em um estudo clínico, Houtman⁷⁵ observou que pacientes com hipertensão apresentavam maiores concentrações de cádmio na urina e que, além disso, havia maior incidência de aterosclerose em áreas contaminadas com o cádmio.

Apesar de a associação entre exposição ao cádmio e hipertensão não ser completamente esclarecida em humanos, a indução da hipertensão pela exposição ao cádmio é observada em diversos modelos animais. Há relatos da indução de dano no túbulo renal proximal, retenção de sal e aumento do volume sanguíneo como possíveis causas da hipertensão induzida pelo cádmio⁷⁴. Outros autores associam isso à depleção da glutatona⁷⁶, levando ao estresse oxidativo e à peroxidação lipídica, como possíveis ações pró-hipertensivas induzidas pelo cádmio⁷⁷.

Hipóteses adicionais para o mecanismo de desenvolvimento de hipertensão após a exposição ao cádmio incluem interação com canais de Ca^{2+} ⁷⁸ e estimulação do sistema nervoso simpático⁷⁹. Prozialeck e outros autores¹¹ também investigaram alguns mecanismos pelos quais os metais, como o cádmio e chumbo, podem contribuir para o desenvolvimento da hipertensão. No caso do cádmio, provas consideráveis sugerem que os efeitos hipertensivos resultam de ações complexas sobre o endotélio vascular e o músculo liso vascular^{78,80-82}.

Sabe-se que a disfunção endotelial contribui para a manutenção do aumento de resistência vascular, favorecendo o processo hipertensivo^{52,83,84}. Somado a isso, evidências demonstram que o endotélio vascular é apontado como o principal alvo, considerando o sistema cardiovascular, de intoxicação pelo cádmio, levando ao desequilíbrio da biodisponibilidade de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, aumentando, assim, o tônus vascular^{70,85,86}.

Neste contexto, pesquisas com diferentes modelos experimentais revelaram que a exposição ao cádmio promove aumento do estresse oxidativo e disfunção endotelial, possivelmente promovida pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), devido ao aumento das espécies reativas do oxigênio⁸⁶⁻⁸⁸. Recentemente, vários autores^{80,83} confirmaram esses achados em artéria aorta, um vaso de condutância, onde evidenciaram aumento da reatividade vascular pelo aumento de espécies reativas de oxigênio com consequente redução da biodisponibilidade de NO. Por outro lado, os mecanismos que envolvem a intoxicação do cádmio sobre os vasos de resistência são pouco esclarecidos, embora seja fundamental conhecê-los, devido à contribuição destes vasos para a gênese e / ou manutenção da hipertensão arterial.

Skoczyńska e Martynowicz⁸⁹, ao estudarem artérias mesentéricas de ratos, observaram redução da concentração sérica de óxido nítrico diante do envenenamento por cádmio em doses consideradas hipertensivas (tanto com 50 quanto com 200 ppm de cádmio em água potável durante três meses). Ainda neste trabalho, estes pesquisadores descreveram que os ratos envenenados por cádmio apresentaram uma redução da resposta vascular ao bloqueador da e-NOS, o N-omega-nitro-L-arginina (L-NOARG), em condições basais e também após estimulação por acetilcolina.

Considerando que o aumento da ativação do sistema renina-angiotensina é geralmente observado na hipertensão e nas alterações vasculares associadas, outro trabalho de Skoczyńska⁹⁰ demonstrou uma maior resposta à norepinefrina produzida por angiotensina II em artérias mesentéricas isoladas de ratos envenenados por cádmio (20 mg Cd / Kg de peso corporal). Foi sugerido que isso ocorreu devido à influência do cádmio na homeostase do cálcio.

Corroborando a ideia de que o cádmio pode levar a um efeito hipertensivo através de sua influência sobre o sistema renina-angiotensina, Wróbel e Skoczyńska⁹¹ observaram, em artérias mesentéricas, que a contribuição do sistema renina-angiotensina endotelial na regulação da resistência vascular foi maior em ratos intoxicados com cádmio, quando comparado aos intoxicados com chumbo. Os autores sugeriram, ainda, que o efeito dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e dos bloqueadores dos receptores angiotensina II possa ser ligeiramente maior em indivíduos com hipertensão arterial exposta ao cádmio do que nos doentes não expostos.

Diante do exposto, é possível verificar que os efeitos do cádmio sobre a saúde da população e o sistema vascular, em

especial sobre o endotélio vascular, tanto em humanos quanto em ratos, resultam em alterações envolvendo diversos mecanismos que cursam com disfunção endotelial e aumento da pressão sanguínea, em virtude, sobretudo, do aumento da resistência vascular periférica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a literatura existente relacionada os efeitos tóxicos do cádmio sobre o sistema cardiovascular, evidencia-se que a exposição ao metal consiste em um problema de saúde pública.

Em relação aos efeitos do cádmio sobre as artérias de resistência, cabe ressaltar que, apesar das escassas pesquisas, já existem evidências de que o metal causa prejuízo na função destes vasos. Sendo assim, faz-se necessária a realização de novos estudos

acerca dos mecanismos pelos quais o cádmio prejudica a função vascular de artérias de resistência, cujo papel na manutenção da resistência vascular é determinante para a doença hipertensiva, dentre outras doenças que afetam o sistema cardiovascular.

Espera-se que os estudos existentes, até o momento, encorajem a continuidade desta linha de pesquisa, a fim de promover maior conhecimento acerca da participação do cádmio na fisiopatologia de doenças cardiovasculares, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de novas estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas. No que tange à prevenção, vale ressaltar a importância da reavaliação dos níveis considerados como seguros para pessoas expostas e não expostas, visando reduzir o impacto deste metal na saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. Nordic Council of Ministers (NCM). Cadmium nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 by chronic cadmium exposure in mouse peritoneal macrophages. *Toxicol Lett* 2003;145:121-132.
2. Alissa EM, Ferns GA. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. *J Toxicol* 2011;1-21.
3. Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, Nordberg GF. Cadmium and health, a toxicological and epidemiological appraisal. Effects and response. vol. II. Cleveland, Ohio: CRC Press; 1986.
4. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure: a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health* 1988;24(Supl. 1):1-51.
5. Degraeve N. Carcinogenic, teratogenic and mutagenic effects of cadmium. *Mutat Res* 1981;86:115-135.
6. IARC. Cadmium and cadmium compounds. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1993;58:119-237.
7. Nolan CV, Shaikh ZA. The vascular endothelium as a target tissue in acute cadmium toxicity. *Life Sci* 1986;39:1403-1409.

8. Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 2004;109(25):3196-31201.
9. Navas-Acien A, Silbergeld EK, Sharrett R, Calderon-Aranda E, Selvin E, Guallar E. Metals in urine and peripheral arterial disease. *Environ Health Perspect* 2005;113:164-169.
10. Woods JM, Leone M, Klosowska K, Lamar PC, Shaknovsky TJ, Prozialeck WC. Direct antiangiogenic actions of cadmium on human vascular endothelial cells. *Toxicol In Vitro* 2008;22(3):643-651.
11. Prozialeck WC, Edwards JR, Nebert DW, Woods JM, Barchowsky A, Atchison WD. The vasculature system as a target of metal toxicity. *Toxicol Sci* 2008;102(2):207-218.
12. Chen H, Lu Y, Cao Z, Ma Q, Pi H, Fang Y et al. Cadmium induces NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in vascular endothelium cells. *Toxicol Lett* 2016;30:246-247.
13. Kukongviriyapan U, Apaijit K, Kukongviriyapan V. Oxidative Stress and Cardiovascular Dysfunction Associated with Cadmium Exposure: Beneficial Effects of Curcumin and Tetra hydrocurcumin. *J Exp Med* 2016;239(1):25-38.
14. Rubanyi GM. The role endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(4):1-14.
15. Russel JB. Química geral. São Paulo: Makron Books, 2004.
16. Mendham NJ, Denney RC, Barnes JD, Thomas MJK. Vogel: Análise Química Quantitativa. 6. ed. São Paulo: LTC; 2011.
17. Organização Mundial da Saúde (WHO). Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: WHO; 1993.
18. Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friedmann JM. Cadmium. In: *Handbook on the Toxicology of Metals*. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 445-486.
19. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2007.
20. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Cercla. Priority List of Hazardous Substances. International Program on Chemical Safety (IPCS). Cadmium: Environmental Health Criteria 134, Geneva: World Health Organization; 1992.
21. Organização Mundial da Saúde (WHO). Environmental Health Criteria 134 Cadmium. International Programme on Chemical Safety (IPCS) Monograph. Geneva/Switzerland: World Health Organization; 1992.
22. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium. U.S.: Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008.
23. Nriagu JO. A global assessment of natural sources of atmospheric trace metals. *Nature* 1989;338:47-48.
24. Nriagu J, Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature* 1988;333:134-139.

25. Companhia ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) [homepage na internet]. Ficha de informação toxicologia (FIT). Cádmio e seus Compostos [acesso em 10 dez 2016]. Disponível em:
<http://laboratorios.cetesb.sp.gov.br/wp-content/uploads/sites/47/2013/11/C%C3%A1dmio.pdf>.
26. Roels H, Djubgang J, Buchet JP, Bernard A, Lauwerys RR. Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers removed from exposure. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:191-200.
27. Hassler E, Lind B, Piscator M. Cadmium in blood and urine related to present and past exposure. A study of workers in an alkaline battery factory. *Br J Ind Med* 1983;40:420-425.
28. Friberg L, Piscator M, Nordberg MB. *Cadmium In The Environment*. Ohi: C. R. C Press;1974.
29. Gonçalves L, Alves ME, Infrator S. "FEEMA apura vazamento na Baía de Sepetiba" *O Globo*, Rio de Janeiro, 1996 fev 25; p.34.
30. Satarug S, Baker JR, Urbenjapol S, Haswell-Elkins M, Reilly PEB, Williams DJ et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett* 2003;137(1-2):65-83.
31. Clemens S. Toxic metal accumulation, responses to exposure and mechanisms of tolerance in plants. *Biochimie* 2006;88(11):1707-1719.
32. Kruzynski GM. Cadmium in oysters and scallops: the BC experience. *Toxicol Lett* 2004;148:159-169.
33. Whyte AL, Hook GR, Greening GE, Gibbs-Smith E, Gardner JP. Human dietary exposure to heavy metals via the consumption of greenshell mussel (*Perna canaliculus* Gmelin 1791) from the Bay of Islands, northern New Zealand. *Sci Total Environ* 2009;407(14):4348-4355.
34. Bendell LI. Cadmium in shellfish: The British Columbia, Canada experience-A mini-review. *Toxicol Lett* 2010;198:7-12.
35. Copes R, Clark NA, Rideout K, Palaty J, Teschke K. Uptake of cadmium from Pacific oysters (*Crassostrea gigas*) in British Columbia oyster growers. *Environ Res* 2008;107(2):160-169.
36. Haswell-Elkins M, McGrath V, Moore M, Satarug S, Walmsby M, Ng J. Exploring potential dietary contributions including traditional seafood and other determinants of urinary cadmium levels among indigenous women of a Torres Strait Island (Australia). *J Expos Sci Environ Epidemiol* 2007;17(3):298-306.
- 37.. Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ. Health Perspect* 2010;118(2):182-190.
38. El-Agha O, Gökmen IG. Smoking habits and cadmium intake in Turkey. *Biol Trace Elem Res* 2002;88(1):31-43.
39. Marano KM, Naufal ZS, Kathman SJ, Bodnar JA, Borgerding MF, Garner CD et al. Cadmium exposure and tobacco consumption: Biomarkers and risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64(2):243-252.
40. Abu-Hayyeh S, Sian M, Jones KG, Manuel A, Powell JT. Cadmium accumulation in aortas of smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:863-867.

41. Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin Baig JA et al. Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and non smokers hypertensive patients. *J Human Hypertension* 2010;24:34-43.
42. Colacino JA, Arthur AE, Ferquson KK, Rozek LS. Dietary antioxidant and anti-inflammatory intake modifies the effect of cadmium exposure on markers of systemic inflammation and oxidative stress. *Environ Res* 2014;131:6-12.
43. Mead MN. Cadmium confusion: Do consumers need protection? *Environ Health Perspect* 2010;118(12):528-534.
44. Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein Protection of cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238(3):215-220.
45. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environmental Health Perspectives*. 2004;(112):1099-1103.
46. Bressler JP, Olivi L, Cheong JH, Kim Y, Bannona D. Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport. *Ann N Y Acad Sci* 2004;(1012):142-152.
47. Nordberg GF. Cadmium and health in the 21st century: historical remarks and trends for the future. *Biometals* 2004;17(5):485-489.
48. Dalton TP, He L, Wang B, Miller ML, Jin L, Stringer KF et al. Identification of mouse SLC39A8 as the transporter responsible for cadmium-induced toxicity in the testis. *Proc natl acad sci* 2005;(102):3401-3406.
49. Levesque M, Martineau C, Jumarie C, Moreau R. Characterization of cadmium uptake and cytotoxicity in human osteoblast-like MG-63 cells. *Toxicol appl pharmacol* 2008;(231):308-317.
50. Gibbins IL, Jobling P, Morris, JL. Functional organization of peripheral vasomotor pathways. *Acta physiol scand* 2003;(177):237-245.
51. Hill CE, Phillips JK, Sandow SL. Heterogeneous control of blood flow amongst different vascular beds. *Med res rev* 2001;(21):1-60.
52. Triggle CR, Hollenberg M, Anderseon TJ, Ding H, Jiang Y, Ceroni L. The endothelium health and disease - a targeted for therapeutic intervention. *J Smooth Muscle Res* 2003;(39):249-267.
53. Villar IC, Francis S, Webb A, Hobbs AJ, Ahluwalia A. Novel aspects of endothelium-dependent regulation of vascular tone. *Kidney Int* 2006;(70):840-853.
54. Schroeder HA. Cadmium, chromium, and cardiovascular disease. *Circulation* 1967;35(3):570-582.
55. Prozialeck WC, Edwards JR, Woods JM. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sci* 2006;(79):1493-1506.
56. Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ Res* 2006;(99):692-705.
57. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium exposure and hypertension in the 1999 –2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ health perspect* 2008;(116):51-56.
58. Alsberg CL, Schwartze EW. Pharmacological action of cadmium. *J Pharmacol Exp Ther* 1919;(13):504-505.

59. Parizek J, Zahor K. Effect of cadmium salts on testicular tissue. *Nature* 1956;177:1036.
60. Kar AB, Das RP. Testicular changes in rats after treatment with cadmium chloride. *Acta Biol Med Ger* 1960;5:153-173.
61. Chiquoine AD. Observations on the early events of cadmium necrosis of the testis. *Anat Rec* 1964;149:23-35.
62. Hoey MJ. The effects of metallic salts on the histology and functioning of the rat testis. *J Reprod Fertil* 1966;12:461-472.
63. Gunn SA, Gould TC. Cadmium and other mineral elements. In: Gomes WR, Van Demark NL. *The Testis*. New York: Academic Press;1970. p.377-481.
64. Gabbiani G, Badonnel MC, Mathewson SM, Ryan GB. Acute cadmium intoxication. Early selective lesions of endothelial clefts. *Lab Invest* 1974; 30:686-695.
65. Fende PL, Niewenhuis RJ. An electron microscopic study of the effects of cadmium chloride on cryptorchid testes of the rat. *Biol Reprod* 1977;16(3):298-305.
66. Aoki A, Hoffer AP. Reexamination of the lesions in rat testis caused by cadmium. *Biol Reprod* 1978;18(4):579-591.
67. Sacerdote L, Cavicchia JC. Ultrastructural effects of cadmium on the rat epididymis. *Int J Androl* 1983;6:533-540.
68. Messner B, Knoflach M, Seubert A, Ritsch A, Pfaller K, Henderson B. Cadmium is a novel and independent risk factor for early atherosclerosis mechanisms and in vivo relevance. *Arterioscler thromb vasc biol* 2009;29:1392-1398.
69. Szuster-Ciesielska A, Lokaj I, Kandefor-Szerszen M. The influence of cadmium and zinc ions on the interferon and tumor necrosis factor production in bovine aorta endothelial cells. *Toxicology* 2000;145:135-145.
70. Kolluru GK, Tamilarasan KP, Geetha Priya S, Durgha NP, Chatterjee S. Cadmium induced endothelial dysfunction: consequence of defective migratory pattern of endothelial cells in association with poor nitric oxide availability under cadmium challenge. *Cell boil int* 2006;30(5):427-438.
71. Nai GA, Golghetto JJ, Estrella MP, Garcia LA. Ph dependence of cadmium-contaminated drinking water on the development of cardiovascular injury in wistar rats. *Biol Trace Elem Res* 2015;165(1):81-85.
72. Vivoli G, Bergomi M, Borella P, Fantuzzi G, Caselgrandi E. Cadmium in blood, urine and hair related to human hypertension. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1989;3:139-145.
73. Luoma PV, Nayha S, Pyy L, Hassi J. Association of blood cadmium to the area of residence and hypertensive disease in Arctic Finland. *Sci Total Environ* 1995;160-161:571-575.
74. Satarug S, Nishijo M, Ujjiin P, Vanavanitkun Y, Moore MR. Cadmium induced nephropathy in the development of high blood pressure. *Toxicol Lett* 2005;157:57-68.
75. Houtman JP. Prolonged low-level cadmium intake and atherosclerosis. *Sci Total Environ* 1993;138:31-3.

76. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12(10):1161-1208.
77. Yiin SJ, Chern CL, Sheu JY, Lin TH. Cadmium induced lipid peroxidation in rat testes and protection by selenium. *Biometals* 1999;12(4):353-359.
78. Balaraman R, Gulati OD, Bhatt JD, Rathod SP, Hemavathi KG. Cadmium-induced hypertension in rats. *Pharmacol* 1989;38(4):226-234.
79. Fadloun Z, Leach GD. The effects of Cd²⁺ on the myogenic activity and the responsiveness of the rat portal vein to perimural stimulation, noradrenaline and potassium ions [proceedings]. *Br J Pharmacol* 1980;68(1):181-182.
80. Almenara CC, Broseghini-Filho GB, Vescovi MV, Angeli JK, Faria T de O, Stefanon I et al. Chronic cadmium treatment promotes oxidative stress and endothelial damage in isolated rat aorta. *PLoS One* 2013;8(7):12.
81. Angeli JK, Cruz Pereira CA, Oliveira Faria T de, Stefanon I, Padilha AS, Vassallo DV. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2. *Free Radic Biol Med* 2013;65:838-848.
82. Varoni MV, Palomba D, Macciotta NP, Antuofermo E, Deiana G, Baralla E et al. Brain renin-angiotensin system modifies the blood pressure response to intracerebro ventricular cadmium in rats. *Drug Chem Toxicol* 2010;33:302-309.
83. Cannon III RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the Endothelium. *Clin Chem* 1998;44(8):1809-1819.
84. Kolluru GK, Siamwala JH, Chatterjee N. O phosphorylation in health and disease. *Biochimie* 2010;30:1-13.
85. Martynowicz H, Skoczyńska A, Wojakowska A, Turczyn B. Serum vasoactive agents in rats poisoned with cadmium. *Int J Occup Med Environ Health* 2004;17(4):479-485.
86. Donpunha W, Kukongviriyapan U, Sompamit K, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P. Protective effect of ascorbic acid on cadmium-induced hypertension and vascular dysfunction in mice. *Biometals* 2011;24(1):105-115.
87. Siow RC, Ishii T, Sato H, Taketani S, Leake DS, Sweiry JH et al. Induction of the antioxidant stress proteins heme oxygenase-1 and MSP23 by stress agents and oxidised LDL in cultured vascular smooth muscle cells. *Febs Lett* 1995;368(2):239-242.
88. Sompamit K, Kukongviriyapan U, Donpunha W, Nakmareong S, Kukongviriyapan V. Reversal of cadmium-induced vascular dysfunction and oxidative stress by meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in mice. *Toxicol Lett* 2010;198(1):77-82.
89. Skoczyska A, Martynowicz H. The impact of subchronic cadmium poisoning on the vascular effect of nitric oxide in rats. *Hum Exp Toxicol* 2005;24(7):353-361.
90. Skoczyska A. Effect of angiotensin II on the reactivity of isolated mesenteric vessels to norepinephrine in rats poisoned with cadmium. *Int J Occup Med Environ Health* 1997;10(1):67-77.
91. Wróbel J, Skoczyska A. The activity of angiotensin converting enzyme in vascular mesenteric bed of rats poisoned with lead and cadmium. *Med Pr* 2002;53(2):131-136.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**
INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS DO CÁDMIO SOBRE VASOS DE
CONDUTÂNCIA**

Acute and chronic effects of cadmium on conductance vessels

Ingridy Reinholz Grafites Schreider¹, Cindy Medici Toscano², Priscila Rossi de Batista³,
Maylla Ronacher Simões³, Dalton Valentim Vassallo⁴

- 1 Iniciação Científica pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES; Graduanda em Enfermagem UFES.
- 2 Mestre em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Doutoranda do PPGCF-UFES.
- 3 Doutora em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Pós-doutoranda do PPGCF-UFES.
- 4 Mestre e Doutor em Biofísica pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Data de submissão: 10/12/2016; Data de aprovação: 14/06/2017.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Ingridy Reinholz Grafites Schreider.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Espírito Santo. Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, 29040-091,
Vitória, ES, Brasil. Tel: 55-27-33357329; FAX: 55-27-3357329.

E-mail:ingridy_grafit@hotmail.com

Palavras-chave

Cádmio;
Reatividade vascular;
Hipertensão.

Resumo

Neste estudo, objetiva-se demonstrar os principais efeitos da exposição ao cádmio sobre sistema vascular enfatizando os vasos de condutância. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa tendo dois eixos principais: 1) pergunta norteadora: Quais os efeitos da exposição aguda e crônica ao cádmio sobre os vasos de condutância em humanos e em animais experimentais; 2) revisão na literatura e seleção dos estudos pertinentes ao tema desse estudo. Os estudos apresentados, nesta revisão, evidenciaram que o cádmio promove alterações vasculares, como desenvolvimento de hipertensão arterial, aterosclerose, dependentes da dose, via e tempo de exposição ao cádmio.

INTRODUÇÃO

O cádmio altera de maneira prejudicial diferentes órgãos, principalmente rins, pulmões, fígado, testículos¹ e endotélio vascular². Devido às suas propriedades não biodegradáveis, o cádmio persiste no ambiente e bioacumula em plantas e animais, incluindo o ser humano^{3,4}.

Humanos e animais são expostos ao cádmio por vários meios, incluindo a contaminação industrial, fontes de alimentos e tabaco⁵. De acordo com a Organização Mundial da Saúde⁶, a exposição humana ocorre, principalmente, pelo consumo de alimentos contaminados, inalação ativa e passiva da fumaça do cigarro e contaminação ocupacional, estando disponível para distribuição por diferentes vias, entre elas: oral, inalatória e cutânea. No entanto, em torno de 50% do cádmio inalado é absorvido, enquanto que a via oral permite a absorção de apenas 5% da dose ingerida do metal⁷.

Estudos mostram que a população fumante apresenta aproximadamente o triplo da concentração sanguínea de cádmio encontrada na população não fumante (1,58 µg/L para fumantes e 0,47 µg/L para não fumantes), o que faz do fumo do

tabaco a principal forma de exposição não ocupacional ao cádmio⁸.

Essa exposição de cádmio nos fumantes tem sido associada com o aumento do risco de hipertensão e doenças cardiovasculares⁹ que pode ser explicado também no estudo de Colacino¹⁰, realizado com a população dos EUA, através do ‘Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição de 2003-2010 (NHANES)’, onde demonstram o tabagismo como forte fator pró-aterosclerótico e pró-inflamatório.

Condizentes com esses estudos, Abu-Hayyehe S et al.¹¹ demonstraram que o teor de cádmio em aortas de humanos aumenta em proporção direta com os anos/maço de cigarros fumados, com o acúmulo seletivo na camada média. A concentração média de cádmio na camada média de aorta de humanos foi de 7µmol/L. Essa concentração de cádmio foi suficiente para reduzir significativamente a síntese de colágeno nessas células.

Cumpramos ressaltar que ao analisar os efeitos do cádmio sobre o sistema vascular, devem ser considerados fatores, como: dose, tempo e via de exposição ao metal, já que todos eles influenciam de forma diferente nos resultados provocados por esse metal¹².

Diante dos efeitos do cádmio sobre a vasculatura e os danos causados ao sistema cardiovascular, serão enfatizados nesta revisão os efeitos tóxicos do cádmio sobre os vasos de condutância. Serão apresentados estudos realizados em humanos e em animais experimentais que demonstraram a relação entre exposição aguda e crônica a esse metal com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Efeitos agudos e crônicos do cádmio em humanos e em animais experimentais sobre artérias de condutância

Epidemiologicamente, existe uma grande associação entre altas concentrações de cádmio no sangue e na urina com hipertensão, acidente vascular cerebral, parada cardíaca^{13,14,15} e desenvolvimento de aterosclerose¹⁶, além de possuir atividade teratogênica e carcinogênica¹⁷. Estudo clínico realizado numa população de áreas com solo e água contaminada mostrou que pacientes com hipertensão apresentavam maiores concentrações de cádmio na urina e maior incidência de aterosclerose¹⁸.

Estudos realizados por Knoflach M et al.¹⁶ avaliaram histologicamente a aorta de camundongos Apo-Eknout expostos a 100mg/L de CdCl₂ por doze semanas. Foi observado que o cádmio afeta a integridade das células endoteliais expondo estruturas subendoteliais à corrente sanguínea, o que pode facilitar o influxo de conteúdos de soro aterogênico e migração de células inflamatórias. Esta migração de células inflamatórias pode ocorrer através do aumento de moléculas de adesão pró-aterogênicas, como ICAM-1 e VCAM1, desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica.

Em consonância, Nai GA et al.¹⁹ mostraram que exposição a CdCl₂ (400 mg/L) em água potável, durante 6 meses,

causou o desenvolvimento de estrias gordurosas na aorta dos animais, através da absorção do cádmio que interrompe as conexões intercelulares endoteliais, facilitando assim a sua difusão e permitindo que lipídeos e células imunes acessem a camada íntima. O acúmulo de células musculares lisas na íntima, a invasão desta por macrófagos e a morte de células endoteliais promovem um processo inflamatório vascular, levando a um remodelamento do tecido, deposição de matriz extracelular e de lipídeos livres.

A indução de hipertensão foi observada em diversos modelos experimentais de exposição aguda e crônica ao cádmio, sugerindo que os efeitos resultam das ações complexas sobre o endotélio vascular e o músculo liso vascular^{20,21,22}. Corroborando esses resultados, Nai GA et al.¹⁹ evidenciaram que as células endoteliais e as células musculares lisas absorvem o cádmio, podendo transportá-lo para o espaço subendotelial, iniciando a proliferação destas células, levando ao espessamento da camada mediana da parede do vaso. Além disso, concentrações similares de cádmio às aquelas encontradas nas populações ocupacionalmente expostas induzem o aumento da pressão arterial sistólica e disfunção endotelial em aorta de ratos tratados com cádmio por 4 semanas²³.

O endotélio vascular é considerado o principal alvo da intoxicação pelo cádmio, levando ao desequilíbrio de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras que participam do controle do tônus vascular, resultando em disfunção endotelial e favorecendo o processo hipertensivo. Essas substâncias produzidas pelo endotélio foram nomeadas como fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRFs)^{24,25}, que incluem o óxido nítrico, a prostaciclina^{26,27,28} e fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio²⁹. Os fatores constritores derivados do endotélio (EDCFs) incluem angiotensina

II³⁰, endotelina-1³¹, aniôn superóxido³² e produtos derivados do metabolismo do ácido araquidônico como tromboxano A2 e prostaglandinas^{28,33}.

Tzotzes V et al.³⁴ mostraram que a resposta vasodilatadora dependente do endotélio após administração aguda de cádmio (2mg/kg) em aorta de ratos não foi alterada. Em contrapartida, Gökalp e colaboradores³⁵ demonstraram que administração intraperitoneal de 1mg/Kg/dia de cádmio durante 15 dias tornou a resposta à acetilcolina notavelmente atenuada em anéis de aortas de ratos.

Angeli JK et al.²¹ atestaram que a disfunção endotelial causada pela exposição ao cádmio é caracterizada pelo aumento da produção de radicais livres, principalmente aniôn superóxido pela NADPH oxidase e aumento da produção de prostanóides vasoconstritores derivados da ciclooxigenase-2 (COX-2) como tromboxano A2 e prostaglandina E2, contribuindo para o aumento de radicais livre e, conseqüentemente, para a diminuição da biodisponibilidade de NO.

Pesquisas com diferentes modelos experimentais revelaram que a exposição ao cádmio promove aumento do estresse oxidativo e disfunção endotelial, sendo esta possivelmente promovida pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), devido à ação das espécies reativas do oxigênio aumentadas^{25,36,37}. Recentemente, Angeli JK et al.²¹ e Almenara CC et al.²³ confirmaram esses achados em artéria aorta, onde evidenciaram aumento da reatividade vascular pelo aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs), com conseqüente redução da biodisponibilidade de NO.

A redução na produção ou na biodisponibilidade de NO pode ser um dos mecanismos que contribuem para o aumento da resistência vascular e para o

desenvolvimento da hipertensão em diferentes modelos experimentais, assim como em humanos³⁸. A reação do NO com EROs, principalmente aniôn superóxido, produz substâncias tóxicas, como o peroxinitrito (ONOO-) e radicais hidroxila, que reduzem a biodisponibilidade de NO, levando à perda da capacidade vasodilatadora do NO. Isso causa maior predomínio da resposta vasoconstritora dependente do endotélio³⁹. Condizentes com o que foi exposto, Wolf e Baynes⁴⁰ sugeriram que o cádmio induz estresse oxidativo por aumentar as EROs através da depleção de enzimas antioxidantes levando à severa disfunção endotelial.

A elevação da pressão sanguínea observada na exposição ao cádmio^{20,23} também pode estar relacionada com a ação da angiotensina II sobre o músculo liso vascular⁴¹. Assim, outro possível fator associado à elevação da pressão, é a interação do cádmio com o sistema renina angiotensina que faz parte de um complexo sistema hormonal e exerce importante papel na regulação da pressão sanguínea e na homeostase dos fluídos corporais^{42,43,44}. A angiotensina II sintetizada no endotélio vascular age via receptores AT1 na membrana do músculo liso vascular, ativando proteína G e quinases intracelulares. A via mediada pela proteína G ativa as fosfolipases C (PLC), A2 (PLA2), D (PLD) e as lipogenases. A ativação da fosfolipase C (PLC), forma o diacilglicerol (DAG) e o trifosfato de inositol (IP3), que levam à contração do músculo liso vascular^{45,46}.

A angiotensina II, além de alterar a reatividade vascular, exerce importante ação pró-inflamatória na parede vascular, por meio da produção de espécies reativas de oxigênio, citocinas inflamatórias e moléculas de adesão^{47,48}. Em decorrência disso, alterações no sistema renina angiotensina estão associadas ao desenvolvimento de doenças como

aterosclerose, hipertensão arterial e insuficiência renal e cardíaca^{49,50}.

Angeli JK et al.²¹ investigaram a participação do sistema renina-angiotensina na reatividade vascular na presença de inibidor da enzima conversora de angiotensina, o enalapril, e também do antagonista dos receptores AT1, o losartan, onde foi observado que ambos reduziram a resposta máxima contrátil à fenilefrina em segmentos de artéria aorta expostos agudamente ao cádmio.

Hipóteses adicionais para o mecanismo de desenvolvimento de hipertensão após a exposição ao cádmio incluem interação com canais de Ca^{2+} ²⁰ e estimulação do sistema nervoso simpático⁵¹. Além disso, o cádmio pode ter efeito sobre a angiogênese inibindo a migração de células endoteliais, a proliferação e o processo de formação do tubo vascular^{2,52}. Estudos recentes sugerem que estes efeitos microvasculares do cádmio na angiogênese podem envolver alterações na função da molécula de adesão celular, VE-caderina, que está envolvida na adesão célula-célula do endotélio vascular, assim como a formação intercelular do lúmen⁵³. De acordo com Kishimoto⁵², na presença do cádmio predomina a quiescência vascular.

Assim, observa-se que os efeitos do cádmio sobre o sistema cardiovascular,

tanto em humanos quanto em animais, resultam em alterações envolvendo diversos mecanismos que levam à disfunção vascular e ao aumento da pressão sanguínea, sugerindo que a exposição ao cádmio é um fator de alto risco para a população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme os estudos apresentados neste artigo, é possível observar que a exposição aguda e crônica ao cádmio promove influência sobre a função endotelial e uma provável associação com desenvolvimento de hipertensão e aterosclerose, processo que ocorre em artérias de grande calibre, como a aorta. Destaca-se que os efeitos do cádmio sobre o sistema cardiovascular, tanto em humanos quanto em animais experimentais, resultam em alterações envolvendo diversos mecanismos que cursam com disfunção vascular e com aumento da pressão arterial, reforçando a hipótese de que o cádmio deve ser considerado como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, uma vez que sua exposição está envolvida no desenvolvimento da hipertensão arterial, aumentando a taxa de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure-a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24(Suppl 1): 1-51.
2. Prozialeck WC, Edwards JR, Nebert DW, Woods JM, Barchowsky A, Atchison WD. The vascular system as a target of metal toxicity. *Toxicol Sci*. 2008; 102(2): 207-18.
3. Satarug S, Baker JR, Urbenjapol S, Haswell-Elkins M, Reilly PEB, Williams DJ et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett*. 2003; 137(1-2): 65-83.
4. Clemens S. Toxic metal accumulation, responses to exposure and mechanisms of tolerance in plants. *Biochimie*. 2006; 88(11): 1707-19.

5. Paoliello MM, Gutierrez PR, Turini CA, Matsuo T, Mezzaroba L, Barbosa DS et al. Reference values for lead in blood in urban population in southern Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2001; 9(5): 315-19.
6. Organização Mundial da Saúde (WHO). Preventing Disease through Healthy Environments: Action Is Needed on Chemicals of Major Public Health Concern. EUA: World Health Organization; 2010.
7. Organização Mundial da Saúde (WHO). IPCS. Environmental Health Criteria 134 Cadmium. Geneva: WHO; 1992.
8. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2008 [homepage da internet]. [acesso em 26 nov 2016]. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/>.
9. Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin Baig J et al. Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and non smokers hypertensive patients. *J Human Hypertension*. 2010; 24(1): 34-43.
10. Colacino JA, Arthur AE, Ferguson KK, Rozek LS. Dietary antioxidant and anti-inflammatory intake modifies the effect of cadmium exposure on markers of systemic inflammation and oxidative stress. *Environ Res*. 2014; 131: 6-12.
11. Abu-Hayyeh S, Sian M, Jones KG, Manuel A, Powell JT. Cadmium accumulation in aortas of smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(5): 863-67.
12. Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, Nordberg GF. Cadmium and health, a toxicological and epidemiological appraisal. Vol. II. Effects and response, Cleveland, Ohio: CRC Press. 303; 1986.
13. Navas-Acien A, Silbergeld EK, Sharrett R, Calderon-Aranda E, Selvin E, Guallar E. Metals in urine and peripheral arterial disease. *Environ Health Perspect*. 2005; 113(2): 164-69.
14. Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ Res*. 2006; 99(7): 692-705.
15. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium exposure and hypertension in the 1999 –2004. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect*. 2008; 116(1): 51-56.
16. Knoflach M, Messner B, Shen YH, Frotschnig S, Liu G, Pfaller K, Wang X, et al. Non-toxic cadmium concentrations induce vascular inflammation and promote atherosclerosis. *Circulation J*. 2009; 75(10): 2491-95.
17. Degraeve N. Carcinogenic, teratogenic and mutagenic effects of cadmium. *Mutat Res*. 1981; 86(1): 115-35.
18. Houtman JP. Prolonged low-level cadmium intake and atherosclerosis. *Sci Total Environ*. 1993; 138(1-3): 31-36.
19. Nai GA, Golghetto JJ, Estrella MP, Alves JA, Garcia LA. pH dependence of cadmium-contaminated drinking water on the development of cardiovascular injury in wistar rats. *Biol Trace Elem Res*. 2015; 165(1): 81-5.
20. Balaraman R, Gulati OD, Bhatt JD, Rathod SP, Hemavathi KG. Cadmium-induced hypertension in rats. *Pharmacology*. 1989; 38(4): 226-34.

21. Angeli JK, Cruz Pereira CA, de Oliveira Faria T, Stefanon I, Padilha AS, Vassallo DV. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2. *Free Radic Biol Med*. 2013; 65: 838-48.
22. Varoni MV, Palomba D, Macciotta NP, Antuofermo E, Deiana G, Baralla E, et al. Brain renin-angiotensin system modifies the blood pressure response to intracerebroventricular cadmium in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2010; 33(3): 302-09.
23. Almenara CC, Broseghini-Filho GB, Vescovi MV, Angeli JK, Faria T de O, Stefanon I, et al. Chronic cadmium treatment promotes oxidative stress and endothelial damage in isolated rat aorta. *PLoS One* 2013; 8(7): e68418.
24. Kolluru GK, Tamilarasan KP, Geetha Priya S, Durgha NP, Chatterjee S. Cadmium induced endothelial dysfunction: consequence of defective migratory pattern of endothelial cells in association with poor nitric oxide availability under cadmium challenge. *Cell Biol Int*. 2006; 30(5): 427-38.
25. Donpunha W, Kukongviriyapan U, Sompamit K, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P. Protective effect of ascorbic acid on cadmium-induced hypertension and vascular dysfunction in mice. *Biometals*. 2011; 24(1): 105-115.
26. Bunting, S, Gryglewski R, Moncada S, Vane JR. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins*. 1976; 12(6): 897-913.
27. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res*. 1977; 11(3): 323-44.
28. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation*. 1989; 80(1): 1-9.
29. Taylor SG, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a new endogenous inhibitor from the vascular endothelium. *Trends Pharmacol Sci*. 1988; 9(8): 272-74.
30. Kifor I, Dzau VJ. Endothelial renin-angiotensin pathway: evidence for intracellular synthesis and secretion of angiotensins. *Circ Res*. 1987; 60(3): 422-28.
31. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 331:32.
32. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res*. 1983; 53(5): 557-72.
33. Frölisch JC, Förstermann U. Role of eicosanoids in regulation of vascular resistance. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1989; 19:211-5.
34. Tzotzes V, Tzilalis V, Giannakakis S, Saranteas T, Papas A, Mourouzis I, et al. Effects of acute and chronic cadmium administration on the vascular reactivity of rat aorta. *Biometals*. 2007; 20(1): 83-91.
35. Gökalp O, Ozdem S, Dönmez S, Dogan M, Demirin H, Kara HY, et al. Impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in cadmium-hypertensive rats. *Toxicol Ind Health*. 2009; 25(7): 447-53.

36. Siow RC, Ishii T, Sato H, Taketani S, Leake DS, Sweiry JH, et al. Induction of the antioxidant stress proteins heme oxygenase-1 and MSP23 by stress agents and oxidised LDL in cultured vascular smooth muscle cells. *Febs Lett.* 1995; 368(2): 239-42.
37. Sompamit K, Kukongviriyapan U, Donpunha W, Nakmareong S, Kukongviriyapan V. Reversal of cadmium-induced vascular dysfunction and oxidative stress by meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in mice. *Toxicol Lett.* 2010; 198(1): 77-82.
38. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: The role of superoxide anion. *Hypertension.* 1999; 34: 539-45.
39. Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, Reid JL, Dominiczak AF, Hamilton CA. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: Role of the endothelium. *Hypertension.* 1999; 33(6): 1353-58.
40. Wolf MB, Baynes JW. Cadmium and mercury cause an oxidative stress-induced endothelial dysfunction. *Biometals.* 2007; 20(1): 73-81.
41. Persson PB, Skälweit A, Thiele BJ. Controlling the release and production of renin. *Acta Physiol Scand* 2004; 181(4): 375–81.
42. Dzau VJ. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses. *J Hypertens.* 1989; 7(12):933-36.
43. Danser AH, Schalekamp MA. Is there an internal cardiac renin-angiotensin system? *Heart.* 1996; 76(3): 28-32.
44. Bader M, Peters J, Baltatu O, Müller DN, Luft FC, Ganten D. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research. *J Mol Med.* 2001; 79: 76-102.
45. Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996; 36: 281-306.
46. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev.* 2000; 52(4): 639-72.
47. Schiffrin EL. Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol.* 2005; 43(1): 19-29.
48. Pauletto P, Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(4): 850-53.
49. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996; 97(8): 1916-23.
50. Ohtsu H, Frank GD, Utsunomiya H, Eguchi S. Redox-dependent protein kinase regulation by angiotensin II: mechanistic insights and its pathophysiology. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7(9-10): 1315-26.
51. Fadloun Z, Leach GD. The effects of Cd²⁺ on the myogenic activity and the responsiveness of the rat portal vein to perimural stimulation, noradrenaline and potassium ions [proceedings]. *Br J Pharmacol.* 1980; 68(1): 181-82.

52. Kishimoto T, Oguri T, Yamabe S, Tada M. Effect of cadmium injury on growth and migration of cultured human vascular endothelial cells. *Hum Cell*. 1996; 9(1): 43-48.
53. Yang S, Graham J, Kahn JW, Schwartz EA, Gerritsen ME. Functional roles for PECAM-1 (CD31) and VE-cadherin (CD144) in tube assembly and lumen formation in three-dimensional collagen gels. *Am J Pathol*. 1999; 155(3): 887-95.

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**ESTUDO PILOTO DO PROJETO RICASA: SEGUIMENTO TARDIO DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
DESCOMPENSADA**

Pilot study of Ricasa Project: late follow up of patients hospitalized with dispensed heart failure

Vítor Lorencini Belloti¹, Rodolfo Dazzi Bobbio¹, Pietro Dall'Orto Lima², Renato Giestas Serpa³, Osmar Araujo Calil³, Luiz Fernando Machado Barbosa³, Roberto Ramos Barbosa, MD, PhD³

- 1 Graduando do Curso de Medicina. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ES) – EMESCAM
- 2 Médico Residente de Cardiologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ES)
- 3 Professor do Curso de Graduação em Medicina da EMESCAM.

Data de submissão: 01/12/2019; Data de aprovação: 05/06/2020.

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Roberto Ramos Barbosa

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402.

E-mail: roberto.barbosa@emescam.br

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca;
Hospitalização;
Adesão ao Tratamento;
Mortalidade.

Resumo

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é um grande transtorno de saúde pública, por ser uma doença de alta prevalência e mortalidade, sobretudo com a tendência ao envelhecimento populacional. Além disso, é uma afecção crônica de tratamento oneroso e alta taxa de reinternações, principalmente pelo não seguimento clínico ou baixa adesão medicamentosa. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a relação das características clínicas e o acompanhamento clínico com o desfecho de óbito, em

pacientes um ano após alta por IC descompensada. **Métodos:** Estudo prospectivo observacional que avaliou pacientes adultos internados por IC descompensada, incluídos entre fevereiro e agosto de 2017. As características clínicas basais foram obtidas por meio do prontuário. O desfecho de óbito e a realização do seguimento clínico, sendo este definido como pelo menos uma consulta com um cardiologista, foram pesquisados por contato telefônico, até um ano após a alta hospitalar. Foram utilizados teste do qui-quadrado, teste de Fisher e teste t de *student*, adotando-se nível de significância de 0,05. **Resultados:** Da amostra total de 40 pacientes, seis foram a óbito intra-hospitalar, 14 perderam seguimento, e 20 foram contactados em até um ano. Cinco dos 20 contactados foram a óbito em até um ano. A média de idade do grupo óbito foi de $69,2 \pm 14$ vs $63,8 \pm 14$ do grupo não óbito ($p=0,44$). A prevalência de sexo masculino foi de 20,0% no grupo óbito e 53,3% no grupo não-óbito ($p=0,19$). A única variável analisada que teve relação com a mortalidade foi o acompanhamento clínico, que esteve ausente em todos os pacientes que foram a óbito, enquanto 60% dos pacientes sobreviventes mantiveram o seguimento pós-alta ($p=0,02$). **Conclusões:** O acompanhamento clínico pós-alta associou-se significativamente a um menor risco de óbito em um ano em pacientes internados por IC descompensada.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada a via final da maioria das cardiopatias, e frequentemente, é causada por uma alteração inicial de estrutura e/ou função do coração. É uma síndrome clínica de grande importância tanto no meio médico, quando no âmbito socioeconômico, por ser uma afecção que, além de impactos tanto em morbidade quanto em mortalidade, gera também alto custo de infraestrutura para prover cuidados a estes pacientes, pelo fato de ser uma doença crônica, com um tratamento de manutenção oneroso e uma alta taxa de reinternações.¹⁻²

A IC descompensada é uma condição grave, potencialmente fatal, na qual temos instalação súbita ou deterioração dos sinais e sintomas da IC. Consiste na principal causa de hospitalização em maiores de 65

anos, tanto nos EUA quanto no Reino Unido. Está relacionada a uma alta mortalidade, com cerca de 13% no intra-hospitalar, e aproximadamente 30% no primeiro ano. Atualmente, diuréticos de alça intravenosos são o pilar do tratamento da congestão pulmonar dos pacientes descompensados.³ Além dessa classe de medicamentos, após estabilização do paciente, recomenda-se o acompanhamento clínico da doença com um especialista, que deve lançar mão do tratamento crônico previsto nas diretrizes para o tratamento da IC, evitando novas descompensações.⁴

Acrescida da elevada mortalidade intra-hospitalar, a dificuldade na manutenção do seguimento clínico adequado é outro problema encontrado no manejo desses doentes, principalmente no serviço público de saúde. Dificuldade na marcação de

consultas, demora no atendimento, superlotação dos serviços, falta de autocuidado, baixo nível socioeconômico, falta de compreensão sobre a comorbidade e seus riscos são alguns dos impasses que justificam esse não acompanhamento médico.

Após um evento de descompensação da IC com necessidade de hospitalização, seguimento clínico rigoroso é de suma importância, principalmente no primeiro ano após a alta, período vulnerável em que os pacientes necessitam de cuidados mais frequentes e especializados. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a associação das características clínicas e do acompanhamento clínico pós-alta com o desfecho de óbito até um ano após a alta hospitalar, em pacientes internados por IC descompensada.

MÉTODOS

Estudo prospectivo observacional que avaliou pacientes adultos internados por IC descompensada, incluídos entre fevereiro e agosto de 2017, que receberam alta hospitalar e foram acompanhados por um ano após a alta.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade maior que 18 anos completos, internados com o diagnóstico de IC aguda/descompensada. Foram excluídos os pacientes que não tinham a IC como sua principal hipótese diagnóstica. Não foi feita diferenciação entre disfunção sistólica ou diastólica, ou seja, a fração de ejeção normal não foi utilizada como critério de exclusão.

A coleta de dados foi realizada através da avaliação das características clínicas basais no prontuário médico, dentre elas: sexo, idade, hipertensão arterial sistêmica,

diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, intervenção coronária percutânea prévia, cirurgia de revascularização miocárdica prévia, insuficiência renal crônica e fibrilação atrial permanente/persistente.

Após um ano da alta hospitalar, foi realizado contato telefônico com o paciente e/ou familiares para questionar se houve reinternação ou óbito neste período. Além disso, questionou-se sobre o seguimento ambulatorial adequado da doença, considerado como pelo menos uma consulta com um cardiologista. Como desfecho primário foi avaliado o óbito, comparando-se os grupos óbito e não-óbito em relação às características clínicas basais e ao acompanhamento clínico pós-alta.

Análise Estatística

Através do programa SPSS 23.0, foram utilizados teste do qui-quadrado, teste de Fisher e teste t de *student*, adotando-se nível de significância de 0,05.

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/EMESCAM pelo parecer no 2.618.469.

RESULTADOS

Dos 40 portadores de IC incluídos ao início do seguimento, seis evoluíram a óbito intra-hospitalar. Dos 34 pacientes restantes, 20 foram contactados com um tempo médio pós-alta de $12,6 \pm 1,2$ meses e houve perda de seguimento de 14 (Figura 1). Foram observados cinco óbitos (25,0%) no seguimento, sendo um deles (5,0%) nos primeiros 30 dias pós-alta.

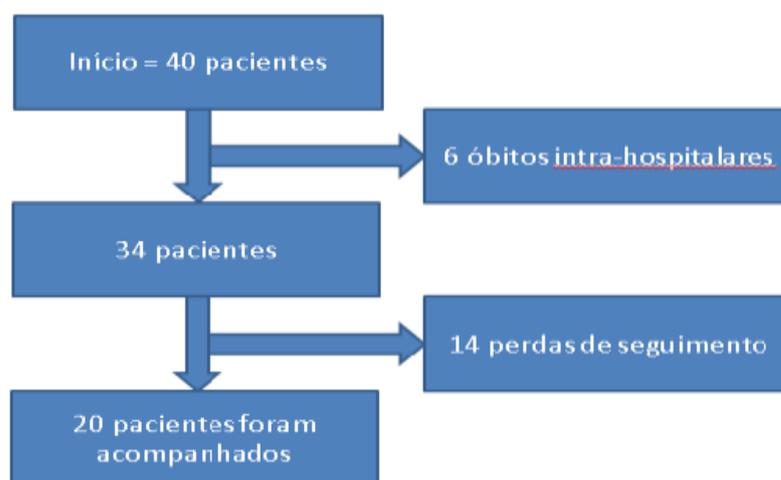


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Fonte: autoria própria

Não foram observadas diferenças significativas quanto às comorbidades e fatores de risco clínicos nos grupos óbito e não-óbito. As características clínicas basais

observadas no momento da inclusão no estudo estão descritas na Tabela 1, de acordo com a ocorrência ou não de óbito no seguimento clínico.

Tabela 1. Características clínicas basais e comparação entre pacientes que foram a óbito e os sobreviventes após um ano da alta hospitalar.

	ÓBITO	NÃO-ÓBITO	P
Total (n)	5 (25%)	15 (75%)	
Sexo masculino, n (%)	1 (20%)	8 (53,3%)	0,19
Idade (anos)	69,2 ± 14	63,8 ± 14	0,44
HAS, n (%)	3 (60%)	12 (80%)	0,29
DM, n (%)	1 (20%)	10 (66,7%)	0,08
Dislipidemia, n (%)	0	4 (26,7%)	0,28
Tabagismo, n (%)	1 (20%)	2 (13,3%)	0,46
ICP prévia, n (%)	0	0	NA
RM prévia, n (%)	1 (20%)	5 (33,3%)	0,38
IRC, n (%)	1 (20%)	2 (13,3%)	0,46
FA, n (%)	1 (20%)	3 (20%)	0,47

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; ICP: Intervenção Coronária Percutânea; RM: Revascularização Miocárdica; IRC: Insuficiência Renal Crônica; FA: Fibrilação Atrial.

Em relação ao desfecho, observou-se associação entre falta de acompanhamento

clínico adequado e óbito ao final do seguimento de um ano (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre grupos óbito e não-óbito em relação à realização de acompanhamento clínico adequado pós-alta.

	ÓBITO	NÃO-ÓBITO	p
Total, n (%)	5 (25%)	15 (75%)	
Acompanhamento clínico, n (%)	0 (0%)	9 (60%)	0,02

DISCUSSÃO

Um quarto dos pacientes hospitalizados por IC descompensada e que receberam alta foram a óbito dentro do período de um ano, considerado o período vulnerável após hospitalização devido a IC. No seguimento pós-alta, a falta de acompanhamento clínico mostrou-se um preditor de mortalidade nos pacientes portadores de IC descompensada. Características clínicas basais, como idade, hipertensão arterial ou diabetes mellitus não evidenciaram relação estatisticamente significativa com o desfecho de óbito.

Apesar de conhecidas defasagens do sistema de saúde em nosso país, fato que dificulta substancialmente a prestação do serviço adequado a cada paciente, acredita-se que o investimento na promoção de um seguimento clínico mais rigoroso economizaria gastos em longo prazo na IC. Neste sentido, evidências científicas recentes estabelecem a associação entre acompanhamento clínico e redução de desfechos clínicos indesejados, como óbito e reinternação.^{5,6}

Outros estudos que avaliaram seguimento clínico pós-alta justificam este raciocínio mostrando uma redução nas taxas de reinternação, independentemente da primeira consulta ter sido realizada em até sete dias ou em até 30 dias.^{7,8} Contudo, é importante ressaltar que o seguimento

precoce (dentro dos primeiros sete dias) reduziu significativamente reinternações até mesmo nos primeiros 30 dias, o que nos leva a acreditar que, quanto mais cedo o contato, melhor o prognóstico pós-alta. Além disso, observou-se uma relação proporcional entre o número de consultas e a redução do risco de reinternação.⁹

Além da redução na taxa de reinternação, a mortalidade também foi reduzida com o acompanhamento clínico pós-alta. Um estudo realizado na China concluiu que o simples contato telefônico por meio de mensagens de texto via *smartphone* foi capaz de reduzir a ocorrência deste desfecho.⁵ Este estudo obteve mortalidade no cenário pós-alta de IC descompensada de 9,9%,⁵ taxa menor quando comparada à do nosso estudo (25,0%). Isto pode ser justificado pelo fato de que todos os pacientes do estudo proposto tiveram algum seguimento clínico, seja por contato telefônico ou acompanhamento ambulatorial, ao contrário do nosso. O mesmo aconteceu em um estudo realizado em País de Gales, porém, neste, o acompanhamento foi por meio de ao menos uma consulta presencial com o cardiologista.⁶ Este último estudo foi o que mais se assemelhou com nossos dados, haja vista que utilizou o mesmo critério para seguimento clínico e o mesmo desfecho de óbito um ano após a alta hospitalar. Outro dado semelhante foi a

mortalidade nos pacientes que não foram encaminhados para o seguimento com um cardiologista, que nesse estudo foi de 32%. Como principal diferença, esse estudo incluiu apenas pacientes com IC sistólica e fração de ejeção menor que 40%.

Apesar da ausência de associação entre variáveis clínicas diversas e mortalidade após a alta em nosso estudo, sabe-se que a individualização do tratamento e seguimento de acordo com as comorbidades e características clínicas dos pacientes é essencial nessa síndrome. Podem servir como valor prognóstico, por exemplo: a pressão arterial sistólica aferida após a alta,¹⁰ o “tempo em domicílio”¹¹ (que pode ser traduzido pelo tempo fora de qualquer instituição de saúde) e o nível de BNP ou NT-proBNP a admissão.¹² Logo, deve-se avaliar todas essas e outras individualidades do paciente para o prognóstico e a promoção do devido cuidado no crítico período pós-alta da IC descompensada.

Como principais limitações, este estudo apresentou o reduzido tamanho amostral e a grande perda de seguimento dos pacientes em um ano, uma vez que o contato foi feito por via telefônica. Pode-se

justificar isso principalmente pelo baixo nível socioeconômico e cultural da população estudada, visto que a maioria não possuía telefone e fornecia números de parentes próximos.

CONCLUSÕES

A ausência de acompanhamento clínico pós-alta hospitalar associou-se a maior mortalidade em casos de IC descompensada. Estudos adicionais, nos diferentes países e regiões, com suas particularidades, e com maior tamanho amostral, são necessários para corroborar tais resultados. Percebe-se a importância de realizar investimentos em saúde e políticas públicas, na conscientização do impacto que o acompanhamento clínico tem sobre a mortalidade e as reinternações onerosas dos pacientes com IC descompensada. Além disso, os médicos que conduzem estes pacientes durante a internação devem também ser responsáveis por orientá-los quanto à cronicidade de sua doença, às medidas não-farmacológicas que podem aumentar a sobrevida, aos sinais de descompensação e à importância do acompanhamento clínico regular.

REFERÊNCIAS

1. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):385–92.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 May 20;37(27):2129–200.
3. Shah P, Pellicori P, Cuthbert J, Clark AL. Pharmacological and Non-pharmacological Treatment for Decompensated Heart Failure: What Is New? *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Jun;14(3):147–57.
4. Ali D, Banerjee P. Inpatient Monitoring of Decompensated Heart Failure: What Is Needed? *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2017;14(5):393–7.

5. Chen C, Li X, Sun L, Cao S, Kang Y, Hong L, et al. Post-discharge short message service improves short-term clinical outcome and self-care behaviour in chronic heart failure. *ESC Hear Fail*. 2019;6(1):164–73.
6. Emdin CA, Hsiao AJ, Kiran A, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, et al. Referral for Specialist Follow-up and Its Association With Post-discharge Mortality Among Patients With Systolic Heart Failure (from the National Heart Failure Audit for England and Wales). *Am J Cardiol*. 2017;119(3):440—444.
7. Lingala SM, Ghany MGMMhs. Post-Discharge Follow-up Characteristics Associated with 30- Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. 2016;25(3):289–313.
8. DeLia D, Tong J, Gaboda D, Casalino L. Post-Discharge Follow-Up Visits and Hospital Utilization by Medicare Patients 2007–2010. *Medicare Medicaid Res Rev*. 2014;4(2):E1–10.
9. Wadhera RK, Maddox KEJ, Kazi DS, Shen C, Yeh RW. Hospital revisits within 30 days after discharge for medical conditions targeted by the Hospital Readmissions Reduction Program in the United States: national retrospective analysis. 2009;
10. Chen C, Li X, Sun L, Cao S, Kang Y, Hong L, et al. Post-discharge short message service improves short-term clinical outcome and self-care behaviour in chronic heart failure. *ESC Hear Fail*. 2019;6(1):164–73.
11. Emdin CA, Hsiao AJ, Kiran A, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, et al. Referral for Specialist Follow-up and Its Association With Post-discharge Mortality Among Patients With Systolic Heart Failure (from the National Heart Failure Audit for England and Wales). *Am J Cardiol*. 2017;119(3):440—444.
12. Study C. Relation of Systolic Blood Pressure on the Following Day with Post-Discharge Mortality in Hospitalized Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. 2019;876–85.
13. Turner SJ, Harm BP, Yancy CW, Ms C, Hernandez AF, Curtis LH, et al. Home-Time After Discharge Among Patients Hospitalized With Heart Failure. 2018;71(23).
14. Shiraishi Y, Nagai T, Kohsaka S, Goda A, Nagatomo Y, Mizuno A. Outcome of hospitalised heart failure in Japan and the United Kingdom stratified by plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Clin Res Cardiol [Internet]*. 2018;0(0):

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE: COMPARAÇÃO DE DOIS TESTES DE AVALIAÇÃO COGNITIVA

Mild neurocognitive disorder: comparison of two cognitive evaluation tests

Lorena Aparecerica Bolelli Tatagiba¹, Tabata Cristina de Oliveira¹, Daniel Alves Loureiro², Pedro Três Vieira Gomes³, Raphael Benevenuto³, Livia Terezinha Devens⁴, Alessandra Tieppo⁵, Renato Lirio Morelato⁶

- 1 Pós-graduanda em Geriatria pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES, Brasil.
- 2 Estudante de Medicina de Iniciação Científica – PIBIQ/CNPQ (Programa de Iniciação Científica) pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES, Brasil
- 3 Estudante de Medicina de Iniciação Científica – PIBIC/PIVIC (Programa de Iniciação Científica Voluntária) pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES, Brasil.
- 4 Professora Auxiliar de Geriatria pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES, Brasil.
- 5 Professora Assistente de Geriatria pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES, Brasil.
- 6 Doutor em Ciências Fisiológicas; Professor Adjunto e Supervisor do programa de Geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES, Brasil. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1151-5168>

Data de submissão e aprovação: 05/06/2020

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Renato Lirio Morelato.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES. Programa de residência médica de Geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Rua Dr. João dos Santos Neves 143 – Vila Rubim – 29025-023 Vitória ES – Brasil.

E-mail: renato.morelato@emescam.br

Palavras-chave

Rastreamento;
Função cognitiva;
Idosos;
Escolaridade;
Comprometimento
cognitivo leve.

Resumo

Introdução: Transtorno Neurocognitivo Leve (TNCL) foi proposto para conceituar os indivíduos idosos sem demência, porém com uma leve deficiência cognitiva expressa por alterações da memória ou de outras funções cognitivas (DSMV-2013). Apresenta uma prevalência de 12 a 18% em pessoas com mais de 65 anos e as taxas anuais de progressão para doença Alzheimer de 10 a 15%. **Objetivos:** Comparar os instrumentos de rastreamento cognitivos Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e Montreal Cognitive Assessment (MoCA) em pessoas de baixa escolaridade em pacientes com TNCL. **MÉTODOS:** pacientes com 70 anos de idade ou mais, foram submetidos aos instrumentos MEEM e MoCA. A amostra foi composta de indivíduos sem queixas cognitivas e portadores de TNCL amnésico. Foi avaliada a acurácia entre os testes por meio da curva ROC (ACR). **Resultados:** Dezesete pacientes normais (51,5%) foram comparados com dezesseis portadores de TNCL (48,5%). Os pacientes com cognição normal e com TNCL apresentavam uma distribuição semelhante por sexo, idade, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia) e funcionalidade/autonomia. O MEEM apresentou uma pontuação total de 22 pontos ($p = 0,04$), com área de curva ROC (ARC 0,71; $p = 0,03$), sem alteração significativa nos domínios cognitivos avaliados. O MoCA uma pontuação de 16 ($p = 0,004$), com área de curva ROC (ACR 0,78; $p = 0,005$) com diferença nos domínios visuoespacial/executiva ($p = 0,02$) e evocação tardia ($p = 0,01$). **Conclusões:** Ambos os testes foram bons instrumentos de rastreamento de transtorno neurocognitivo em pessoas idosas com baixa escolaridade, com discreta superioridade do MoCA em relação ao MEEM.

INTRODUÇÃO

O transtorno neurocognitivo leve (TNCL) é conceituado como um estágio transitório entre envelhecimento normal e demência, porém com uma leve deficiência cognitiva expressada por alterações da memória ou de outras funções cognitivas (1). Seu critério inclui queixa de memória, relatada pelo paciente ou por um familiar, e um escore levemente rebaixado em instrumentos de avaliação cognitiva (1,5 desvios-padrão) em relação a indivíduos

com mesma idade e escolaridade ou CDR 0,5 (2).

A prevalência de TNCL é de 12 a 18% em pessoas com mais de 65 anos e as taxas anuais de progressão para doença de Alzheimer é de 10 a 15% (3,4).

Vários instrumentos têm sido empregados para o seu rastreamento, dentre eles, os mais frequentes são: o MEEM (Miniexame do Estado Mental) e o MoCA (Montreal Cognitive Assessment); inicialmente validados para indivíduos com alta

escolaridade. Em uma revisão sistemática recente encontrou um pequeno número de estudos com instrumentos de rastreamento em pessoas idosas com baixo nível de escolaridade (5).

O objetivo desse estudo foi comparar os instrumentos MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) com o Miniexame do Estado Mental (MEEM) em pacientes portadores de comprometimento cognitivo leve e indivíduos normais, com baixa escolaridade.

MÉTODOS

Estudo observacional, transversal, de uma amostra por conveniência em um ambulatório de geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES. Foram avaliadas pessoas idosas, de ambos os sexos que aceitaram participar da pesquisa, após a leitura e assinatura do TCLE com descrição de seus objetivos. Os portadores de TNCL foram baseados nos critérios apresentados no “International Working Group Mild Cognitive Impairment” (6): a) Queixa cognitiva relatada pelo paciente e /ou informante; b) Relato de declínio cognitivo em relação ao ano anterior; c) Alteração da cognição (memória ou outros domínios) quando comparados aos idosos normais da mesma idade e escolaridade e evidenciadas na avaliação clínica; d) Ausência de dificuldades com atividades da vida diária, funcionamento cognitivo geral preservado; e) Ausência de demência.

O TNCL é classificado em vários subtipos, com designações próprias: amnésico; múltiplos domínios cognitivos alterados, incluindo-se memória; e alteração cognitiva única, exceto memória (7). Foram incluídos neste estudo apenas os portadores de TNCL amnésico, pois apresenta um maior risco de progressão para doença de Alzheimer.

Foram incluídos pacientes com

escolaridade de até 8 anos (ensino fundamental), idade superior a 70 anos e ambos os sexos e excluídos pacientes com baixa acuidade visual e auditiva e portadores de doença crônica grave.

Empregamos dois instrumentos de rastreamento cognitivo, o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), validado para avaliar idosos com quatro anos ou mais de escolaridade, com oito domínios cognitivos, com escore total de 30 pontos, validado no Brasil, com um ponto de corte sugerido de 24/25, com sensibilidade e especificidade de 81 e 77%, respectivamente (8) e MINI EXAME MENTAL (MEEM) com seis domínios cognitivos, com pontos de corte de: 18/19, para analfabetos e 23/24 para indivíduos com mais de 1 ano de escolaridade (9).

Para avaliar uma vida independente e ativa na comunidade, empregamos a Escala de LAWTON (10). Essa escala está relacionada à realização de tarefas mais complexas, como arrumar a casa, telefonar, viajar, fazer compras, preparar os alimentos, controlar e tomar os remédios e administrar as finanças.

O MoCA (11) foi concebido como um instrumento de rastreio breve de comprometimento cognitivo leve. Este instrumento avalia diferentes domínios cognitivos: função executiva; capacidade visuoespacial; memória; atenção, concentração e memória de trabalho; linguagem; orientação temporal e espacial. O tempo de administração é de aproximadamente 10 a 15 minutos. A pontuação máxima é de 30 (pontos). O teste foi validado para língua portuguesa por Memória et al. (8).

O MEEM (12) é provavelmente o instrumento mais utilizado mundialmente, possuindo versões em diversos idiomas, validado para a população brasileira (13). Fornece informações sobre diferentes parâmetros cognitivos. Contém questões

agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas como a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de zero ponto, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos até 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde à melhor capacidade cognitiva. O tempo de administração é de cerca de 10 minutos.

As variáveis foram representadas por percentagem e média (desvio-padrão). Para inferência estatística empregamos teste t de student para amostras independentes ou Mann Whitney qui-quadrado, quando variáveis contínuas ou categóricas, respectivamente. Empregamos a curva ROC, através de análise de ocupação da área da curva (ACR), para avaliar a melhor acurácia entre os dois testes de rastreamento. Foram considerados significantes valores $\leq 0,05$, o software SPSS 25.0 foi empregado. Projeto aprovado no CEP-EMESCAM sob o número 1.469.472, CAAE: 52932816.4.0000.5065.

RESULTADOS

Dezessete pacientes com cognição normal (51,5%) foram comparados com dezesseis portadores de TNCL do tipo amnésico (48,5%). Os pacientes com cognição normal e com TNL apresentaram uma distribuição semelhante por sexo, idade, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo), tabagismo, índice de massa corporal e funcionalidade (LAWTON). O(a)s pacientes com cognição normal tinham maior escolaridade ($F = 1,332$; $p = 0,03$).

Em comparação entre os grupos normal e TNCL, o MINI EXAME ($p = 0,04$) não apresentou diferença nos domínios avaliados, com pontuação média total de 22 pontos. O MoCA ($p = 0,004$), apresentaram diferença nos domínios visuoespacial/executiva ($p = 0,02$) e evocação tardia ($p = 0,01$) com pontuação média total de 16 pontos. O teste MoCA ocupou maior área de curva ROC (078; $p = 0,005$) em relação ao MINI EXAME (071; $p = 0,03$). As variáveis encontram representadas nas TABELAS 1 e 2 e FIGURA representando a curva ROC.

DISCUSSÃO

A amostra foi pareada, para evitar interferência, por sexo, idade, comorbidades, entretanto, os pacientes sem queixas cognitivas tinham uma maior escolaridade.

Existe uma estimativa de 758 milhões de iletrados no mundo e aproximadamente 13 milhões no Brasil (14).

O analfabetismo e o baixo nível educacional estão associados ao aumento do risco de transtorno neurocognitivo leve e demência(15). Por outro lado, as taxas de comprometimento cognitivo e demência podem ser superestimadas em populações com baixa escolaridade devido ao baixo desempenho em testes de triagem cognitiva que requeram algum grau de alfabetização(16).

Em revisão sistemática recente (2019), os autores observaram que o MEEM (86%) e o MoCA (27%) foram os instrumentos de rastreamento cognitivo mais utilizados em pessoas de baixa escolaridade(5).

O MoCA apresentou diferença em dois domínios, o visuoespacial e na evocação tardia, não observados no MEEM, que também os avalia. A maioria dos estudos realizados, descritos em uma meta análise recente, foram comparando pacientes com

demência com TNCL. O nosso estudo foi comparado com pacientes sem sintomas cognitivos (17) sem a influência dos fatores: sexo, idade, funcionalidade e comorbidade, pareados previamente.

O MoCA e o MEEM apresentaram uma pontuação total menor nos pacientes com história cognitiva, compatível com TCNCLamnóstico, porém com maior significância para o primeiro teste. O ponto de corte foi de 16 para MoCA e 22 para MEEM nos pacientes com TCNCLamnóstico. Estudos publicados no Brasil apresentaram ponto de corte em 15 para o MoCA, entretanto com baixa acurácia em população com baixa escolaridade, porém em pacientes com idade inferior (18). Outro estudo apresentou ponto de corte de 20 no MEEM (19).

Em relação à área na curva ROC (ACR), para avaliar a acurácia dos testes, o MoCA

apresentou (ACR 0,78; $p = 0,005$) em relação ao MINI EXAME (0,71; $p = 0,03$). Matias-Guiu et al. (2017), em um estudo transversal comparando vários instrumentos de rastreamento cognitivo em 92 pacientes com TNCL com 68 saudáveis com alta escolaridade, observaram que o MEEM ocupou 0,86 e MoCA 0,85 da curva ROC.

Este estudo apresentou algumas limitações, como o pequeno número amostral, dificuldade de realizar entrevistas no período que antecedia a consulta e disposição de participação do grupo controle (cognitivamente normais).

Concluindo, ambos os testes apresentaram boa acurácia para o rastreamento cognitivo de baixa escolaridade, com superioridade do MoCA sobre o MEEM.

Tabela 1– Distribuição da funcionalidade, hábitos, idade e fatores de risco.

	NORMAIS	TNCL	ρ
Sexo (M/F) %	41,8 / 58,8	50 / 50	0,73
Tabagismo*	29,4%	31,2%	0,57
Hipertensão arterial	58,8%	62,4%	0,52
Diabetes Mellitus	28,8%	37,4%	0,29
Dislipidemia	35,3%	37,5%	0,59
Katz (0-6)	0,73 \pm 1,55	0,86 \pm 0,29	0,80
Lawton (0-21)	16 \pm 5,3	14,60 \pm 3,62	0,51
IMC	25,9 \pm 4,6	25,9 \pm 6,3	0,99
Escolaridade	4,75 \pm 2,5	2,63 \pm 2,80	0,03
Idade	80 \pm 5	80 \pm 5	0,71

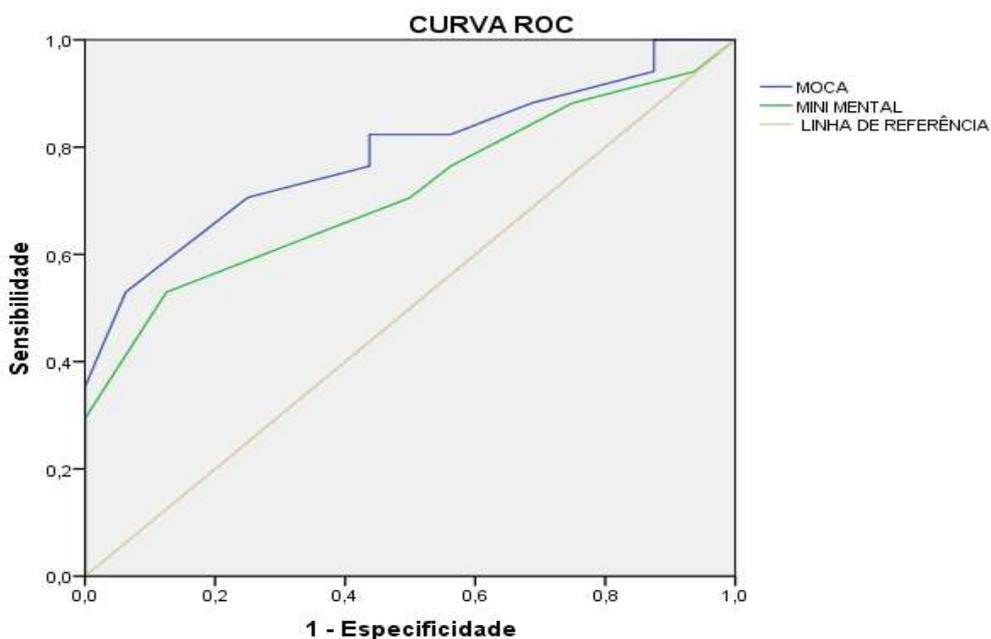
*História de tabagismo. Teste t para amostras independentes (variáveis contínuas) e qui-quadrado para variáveis categóricas. p significante $\leq 0,05$.

Tabela 2 – Avaliação cognitiva dos pacientes normais e com TNCL amnésico.

	NORMAL (17)	TNCL (16)	p
MINI MENTAL (30)	23,88 ± 2,80	22,06 ± 2,0	0,04*
Registro (3)	2,94 ± 0,24	2,75 ± 0,73	0,34
Cálculo (5)	1,94 ± 1,79	1,56 ± 1,56	0,50
Evocação (3)	1,76 ± 1,24	1,00 ± 1,15	0,06
Linguagem (9)	7,94 ± 1,24	7,81 ± 1,16	0,76
MoCA (30)	19,94 ± 3,99	15,94 ± 3,47	0,004**
Visuoespacial (5)	3,29 ± 1,10	2,31 ± 1,35	0,02*
Compromisso (3)	1,12 ± 0,78	1,69 ± 0,87	0,14
Atenção (6)	3,47 ± 1,62	3,25 ± 1,52	0,69
Linguagem (3)	2,53 ± 0,71	2,00 ± 0,96	0,08
Abstração (2)	1,53 ± 0,80	1,00 ± 0,73	0,056
Evocação tardia (5)	1,65 ± 1,56	0,44 ± 1,03	0,01*
Orientação (6)	5,35 ± 0,93	5,25 ± 0,93	0,75

Teste t de student Mann Whitney p significante $\leq 0,05^*$

Figura curva ROC: mini exame mental e MOCA



ACR (curve area ROC): MEEM 0,71 (0,53-0,89); p 0,03 MoCA 0,78 (0,62-0,94); p = 0,005

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. ed. Washington, DC: APA, 2013.
2. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiatr.* 1982; 45:31-2.
3. Ding D, Zhao Q, Guo Q, Meng H, Wang B, Luo J, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in china: a cross-sectional analysis of the shanghai aging study. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(3):300–9.e2. [10.1016/j.jalz.2013.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.11.002).
4. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation, Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol.* 2018; 90(3):126–35.
5. Tavares-Júnior JWL, Souza ACC, Alves GS, Bonfadini JC, Siqueira-Neto JI, Braga-Neto P. Cognitive Assessment Tools for Screening Older Adults With Low Levels of Education: A Critical Review. *Front. Psychiatry.* 2019; 10 (878): 1-12. doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00878
6. WINBLAD B, PALMER K, KIVIPELTO V, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 240–246.
7. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabius PV *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1985-92.
8. Memória, CM, Yassuda, MS, Nakano, Ey, Forlenzaov. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J GeriatrPsychiatry.* 2013; 28: 34–40.
9. Lourenço RA, Veras RP. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais [Mini-MentalStateExamination: psychometriccharacteristics in elderlyoutpatients]. *Rev Saúde Pública.* 2006; 40:712-9.
10. Lawton MP; Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969; 9:179-86.
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, B_edirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J AmGeriatr Soc.* 2005;53:695–699.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHug, PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the Clinician. *JournalofPsychiatricResearch.* 1975; 12:189-98.
13. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O miniexame do estado mental em uma população geral. *Arquivos de Neuropsiquiatria.* 1994; 52:1-7.
14. 3° GLOBAL REPORT ON ADULT LEARNING AND EDUCATION. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000245917>
15. Meng, X. and D’Arcy, C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS ONE* 2012; 7:38268.

16. Paddick, SM, Dotchin C, Gray WK, Kissoli A et al. Utility of the mini-mental state examination (MMSE) for identification of dementia in a low-literacy setting in rural Tanzania. *Age and Ageing*. 2015; 44 ii25–ii25. doi: 10.1093/ageing/afv116.
17. Paddick SM, Gray WK, McGuire J, Richardson J, Dotchin C, Walker RW. Cognitive screening tools for identification of dementia in illiterate and low-educated older adults, a systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics*. 2017; 29:6,897–929. - doi:10.1017/S1041610216001976
18. CESAR KG, YASSUDA MS, PORTO FHG, BRUCKI SMD, NITRINI R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019; 77(11):775-781.
19. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuro-psiquiatr*. 2003; 61(3B):777–81. doi: 10.1590/S0004-282X2003000500014

**ESTUDOS INTERDISCIPLINARES EM
CIÊNCIAS SOCIAIS E DA SAÚDE**

INTERDISCIPLINARY STUDIES IN SOCIAL SCIENCES AND HEALTH

v.1, n.1, 2020

Artigo Original

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DOLUTEGRAVIR E EFAVIRENZ EM
ESQUEMAS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO TRATAMENTO DO HIV:
ADESÃO, EFICÁCIA E EFEITO ADVERSOS**

*Comparative study involving dolutegravir and efavirenz in HIV antyretroviral therapy
schemes: drug adherence, efficacy and adverse effects*

Sara Sary Eldim Campanati¹, Marina Reis Thiebaut Pereira², Larissa Alvim Werner³, Lauro
Ferreira da Silva Pinto Neto⁴

1, 2, 3 Médica EMESCAM – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória

4 Médico UFES – Universidade Federal do Espírito Santo, Mestre em Doenças
Infecciosas (UFES) e Doutor em Doenças Infecciosas (UFES)

Data de submissão: 11/05/2020; Data de aprovação: 05/06/2020

Instituição: EMESCAM

Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 – Santa Luíza, Vitória - ES, 29045-402

Autor para correspondência: Sara Sary Eldim Campanati.

Rua Vitalino dos Santos Valadares, nº 290, apto 701, Vitória-ES.

E-mail: sarasecampanati@gmail.com

Palavras-chave

HIV;
Integrase de HIV;
Efavirenz;
Eficácia;
Efeitos Colaterais à
Medicamentos

Resumo

Introdução: Este trabalho comparou as respostas das terapias com Dolutegravir (DTG) e Efavirenz (EFV), por meio da análise da adesão medicamentosa, da eficácia e dos efeitos adversos (EAs) clínicos e laboratoriais no tratamento para HIV/AIDS. **Objetivo:** Desde 2017, o tratamento passou a incluir o inibidor de integrase Dolutegravir (DTG), considerando um número significativamente maior de usuários que estão em uso dessa terapia, tornam-se necessários mais estudos sobre o seu uso na vida real. **Materiais e Métodos:** Este estudo analítico tipo coorte foi realizado durante os anos

de 2017 a 2019 em um Centro de Referência Ambulatorial de Infectologia em Vitória, ES. Foram estudados 100 pacientes em uso de DTG por meio de uma coorte prospectiva e 100 pacientes em uso de EFV por análise retrospectiva de prontuários por um período mínimo de seis meses e máximo de um ano do início da terapia. Testes de qui-quadrado ou de Fischer foram usados para comparar grupos, com SPSS 25 e BioEstat. **Resultados:** Em 200 pacientes, 56% eram do sexo masculino, 43,2% brancos e 59,6% adquiriram a doença por via heterossexual. A média de idade no grupo DTG foi de 46 anos (DP \pm 15) e no grupo EFV foi de 37 anos (DP \pm 11), com diferença significativa ($p=0,000$). A adesão observada no Grupo DTG foi de 89% e no grupo EFV foi de 86%; a eficácia no grupo DTG foi de 85% e no grupo EFV de 81%, com ausência de significância estatística dessas variáveis. Foram contabilizados 87 EAs relacionados à TARV em 69 pacientes no total, sendo os mais incidentes eventos neuropsiquiátricos (27,6%) e alteração do perfil lipídico (21,8%). Houve queda dos níveis de colesterol total no grupo DTG, com média de 15 mg/dl (DP \pm 38; $p=0,000$), com predomínio da redução dos níveis séricos de LDL e aumento no grupo EFV com média 21 mg/dl (DP \pm 32; $p=0,000$), com predomínio dos níveis séricos de LDL. A média do aumento da creatinina sérica foi 0,16mg/dL (DP \pm 0,65; $p=0,000$), no grupo DTG, porém sem alteração da função renal. O ganho médio de peso com o uso de DTG foi 1,51kg (DP \pm 3,38; $p=0,009$) sendo que apenas 10% estavam em tratamento inicial. Já no grupo EFV foi 4,66kg (DP \pm 6,86; $p=0,009$) com mais de 80% em tratamento inicial. A troca da TARV em consequência dos EAs ocorreu em 4,5% dos pacientes do grupo DTG, contrastando com 30,2% no grupo EFV. **Conclusão:** O estudo mostrou que o novo tratamento apresentou adesão semelhante, não alterou a eficácia no período estudado, melhorou o perfil lipídico, não aumentou o peso de modo importante naqueles que realizaram switch e resultou em menor necessidade de troca da TARV após EA em relação ao EFV.

INTRODUÇÃO

A pandemia da AIDS tornou-se um tema de grandes questões que afligem o planeta, como direitos humanos, qualidade de vida e políticas de medicamentos¹. Dados do Ministério da Saúde (MS) mostram que a epidemia de HIV/AIDS no Brasil vem apresentando aumento do número de casos, e mesmo da mortalidade, embora este quadro varie

significativamente de acordo com a região e com subpopulações específicas².

O Relatório Informativo da UNAIDS de 2019 revelou que existem no mundo, 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV/AIDS, com a taxa de 1,7 milhão de novas infecções. Dessas, apenas 23,3 milhões possuem acesso à terapia antirretroviral (TARV) e 770 mil pessoas, incluindo adultos e crianças, faleceram por causas relacionadas a AIDS nesse

ano, com redução de mais de 55% em relação a 2004, onde ocorreu o pico de mortalidade pela doença³.

A Organização das Nações Unidas (ONU) tem como estratégia para aceleração da resposta para o fim da epidemia de AIDS a Meta 90/90/90, a qual foi aderida pelo Brasil, e propõe que até 2020 90% das pessoas vivendo com HIV estejam diagnosticadas; destas, 90% estejam em tratamento; e, das pessoas em tratamento, 90% apresentem carga viral indetectável⁴.

Em relação ao Brasil, do total de pessoas estimadas vivendo com HIV, segundo dados do MS de 2017, 84% estão diagnosticadas, 72% do total estão em tratamento e 91% de todas as pessoas estimadas vivendo com HIV estão com carga viral suprimida, o que indica que o Brasil já ultrapassou a meta 90/90/90 neste último ponto⁵.

Um crescente número de drogas antirretrovirais tem sido desenvolvido visando controle do HIV já que o tratamento é considerado uma forma de controle da epidemia, pois reduz risco de transmissão. O Dolutegravir, o mais recente inibidor de integrase, pode ter atuação positiva para alcançar a meta estabelecida pela ONU, já que promove uma melhor adesão ao tratamento e consequentemente aumenta a taxa de pessoas em supressão viral.

No Brasil, o tratamento do HIV segue as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em Adultos (PCDT), sendo até 2016 preconizada a terapia de primeira linha composta por Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz (TDF +3TC+EFV)⁶. A partir da atualização desse protocolo pelo MS no ano de 2017, o esquema terapêutico de primeira linha passou a ser Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir (TDF+3TC+DTG)⁷.

Uma preocupação crescente com os

efeitos adversos do EFV, um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa levou-o, por vezes, a ser substituído por outros fármacos por apresentar reações neurológicas e psiquiátricas como pesadelos, tonturas, insônia, nervosismo e falta de concentração, até sintomas mais graves, incluindo depressão, ideação suicida ou mesmo psicose⁷.

O Dolutegravir é um agente antirretroviral eficaz tanto para doentes não tratados como para doentes com infecção pelo HIV já em tratamento. Esta droga denuncia poucas interações farmacológicas, toxicidade reduzida, elevada barreira genética a resistência, administração única diária e custo reduzido^{7,8,9}.

Dados de 2018 mostram que, no Brasil, 76.713 pessoas utilizam o DTG como primeira linha e outros 45.645 mudaram para o DTG. Somados, são mais de 122 mil brasileiros vivendo com HIV utilizando o Dolutegravir em seus esquemas de tratamento antirretroviral, número que representa 19% do total de 572 mil brasileiros recebendo tratamento antirretroviral de forma gratuita por meio do SUS. Destaca-se também que 87% das pessoas que iniciaram o tratamento em 2018 começaram com DTG¹⁰.

Devido à atualização do PCDT, considerando um número significativamente maior de usuários que farão uso dessa terapia, tornam-se necessários maiores esclarecimentos sobre a adesão, a eficácia e efeitos adversos do Dolutegravir.

Esse estudo tem como objetivo principal comparar as respostas das terapias com Dolutegravir e Efavirenz em esquemas de terapia antirretrovirais na população vivendo com HIV-AIDS acompanhadas em centro de referência do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV).

Esse estudo tem como objetivo a)

comparar as respostas das terapias com Dolutegravir e Efavirenz em esquemas de terapia antirretrovirais na população vivendo com HIV-AIDS acompanhadas em centro de referência do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV); b) avaliar adesão medicamentosa, c) analisar a eficácia pela supressão viral e d) comparar efeitos adversos, tanto clínicos quanto laboratoriais, entre os dois esquemas já citados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico tipo coorte histórico e foi conduzida em duas fases distintas, através do acompanhamento de prontuários médicos e de fichas presentes nos apêndices deste trabalho. Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: o primeiro composto por pacientes virgens de TARV que iniciaram seu esquema com Dolutegravir e em pacientes que já faziam uso de TARV e realizaram troca de seu esquema anterior para Dolutegravir (Grupo DTG), e o segundo com pacientes em uso atual ou prévio de TARV com Efavirenz (Grupo EFV).

Foi realizada com pacientes portadores de HIV/AIDS do Serviço Ambulatorial de Infectologia do HSCMV e envolveu 200 pacientes, sendo 100 dentro de cada grupo já descrito acima. Foram incluídos pacientes em uso de TARV por um período mínimo de seis meses e máximo de um ano.

A amostra de pacientes do grupo DTG foi selecionada a partir de uma listagem com os nomes dos pacientes que retiraram esse medicamento na farmácia deste serviço, a qual foi sendo atualizada mensalmente a fim de alcançar o número final de participantes desse primeiro grupo. Já a amostra de pacientes do grupo EFV foi selecionada de forma randomizada por

sorteio. Buscou-se nos prontuários a descrição de esquemas terapêuticos que incluíam o EFV, que quando presentes foram incluídas na pesquisa. A diferença de seleção entre os grupos foi necessária pelo fato de muitos pacientes estarem no processo de troca para o esquema atualmente preconizado.

Os pacientes foram identificados por códigos para proteção de confidencialidade dos seus dados do prontuário e autorizados pelos mesmos a partir da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM-CAAE: 68564417.9.0000.5065.

A coleta de dados foi realizada nos dias de funcionamento do Serviço Ambulatorial de Infectologia do HSCMV, por três pesquisadores previamente capacitados e auxiliados pelo orientador, o qual também faz parte da equipe de infectologistas responsáveis pelo atendimento ambulatorial. As informações foram colhidas de prontuários manuscritos e digitais de forma retrospectiva para o grupo EFV e prospectiva para o grupo DTG.

As variáveis analisadas incluíram: eficácia, adesão e eventos adversos. Foi definida como eficácia a supressão da carga viral (CV) dentro de um período de seis meses a um ano após o início do uso da medicação, e ausência de rebote (CV detectável em indivíduos que haviam atingido supressão viral sob tratamento). Os participantes que não se enquadraram nos critérios supracitados foram caracterizados como falha virológica.

A adesão foi avaliada a partir do relato do uso regular de TARV pelos participantes durante a consulta e registrado nos prontuários, além da verificação da lista de retirada de medicamentos da farmácia

deste serviço. A má adesão foi considerada naqueles pacientes que interromperam ou fizeram uso irregular das medicações em algum momento.

Os efeitos adversos (EA) foram avaliados pelo aparecimento de alterações clínicas e laboratoriais ao longo do intervalo de tratamento preconizado pela pesquisa. Os EA clínicos foram estratificados nos seguintes grupos: eventos neuropsiquiátricos, gastrointestinais, rash cutâneo e outros. A coleta dos dados deu-se pelo relato e percepção dos pacientes e coleta de dados laboratoriais referentes à função renal, hepática, perfis lipídico e glicêmico.

A alteração da função renal foi definida pela creatinina sérica $> 1,3$ mg/dL em pacientes que apresentavam valores prévios $\leq 1,3$ mg/dL, e/ou taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m² usando como referência cálculo do MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), em pacientes que possuíam valores previamente ≥ 60 mL/min/1,73m².¹¹ A alteração da função hepática foi definida por valores de transaminases (TGP e/ou TGO) > 40 U/L, que corresponde ao limite superior da normalidade de acordo com o laboratório do HSCMV. A alteração do perfil lipídico foi caracterizada por valores de colesterol total (CT) > 190 mg/dL em pacientes que apresentavam valores prévios ≤ 190 mg/dL; de HDL < 50 mg/dL em mulheres e < 40 mg/dL em homens que apresentavam valores prévios ≥ 50 mg/dL e ≥ 40 mg/dL respectivamente; de LDL > 130 mg/dL em pacientes que apresentavam valores prévios ≤ 130 mg/dL.¹² A alteração do perfil glicêmico foi definida como valores de glicemia ≥ 100 mg/dL em pacientes que apresentavam valores prévios < 100 mg/dL.¹³

Os desfechos dos EA também foram avaliados, podendo ter ocorrido mudança ou não da TARV utilizada pelo paciente.

Os pacientes do grupo DTG foram comparados com pacientes do grupo EFV do próprio ambulatório de infectologia.

Estudos colaborativos semelhantes estão sendo realizadas em outros serviços que integram a Coorte Brasileira de AIDS com objetivo de aumentar o tamanho da amostra e avaliar o desempenho do novo protocolo do Ministério da Saúde na realidade dos serviços de assistência do Sistema Único de Saúde.

O cálculo do tamanho de amostra foi realizado no G-Power considerando a comparação entre o grupo com pacientes em uso atual ou prévio de TARV com EFV, e o outro grupo com pacientes em uso de DTG, para as duas principais variáveis: CV e contagem de células CD4. Foi considerado um nível de significância de 5%, poder do teste de 80%, um tamanho de efeito médio igual a 0,4. O resultado requer um tamanho amostral de 100 indivíduos em cada grupo.

Os dados dos participantes de ambos os grupos avaliados foram registrados em um instrumento padronizados e organizados em planilhas no software Excel e organizados no software SPSS versão 25 e BioStat. A análise dos dados foi realizada por estatísticas descritivas como frequências e percentuais para as variáveis categóricas. As variáveis quantitativas foram organizadas como média desvio padrão, mediana e intervalo interquartil. A associação entre as variáveis foi realizada pelo teste Qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher no caso de frequências esperadas menores do que 5. A comparação das variáveis quantitativas entre os dois grupos foi realizada pelo teste t-Student para amostras independentes ou pelo teste Mann-Whitney quando os dados não apresentaram distribuição de probabilidade normal. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-

Smirnov. Foi considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram coletadas 200 fichas no total, das quais 100 correspondem ao grupo EFV e 100 ao grupo DTG. No serviço analisado, foi observada uma maior prevalência de

tratamento no sexo masculino (56%), na raça branca (43,2%), e transmissão por via heterossexual (59,6%) em relação à totalidade dos pacientes. A prevalência desses dados epidemiológicos foi semelhante entre os grupos DTG e EFV, não havendo significância estatística entre eles (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados epidemiológicos do estudo comparativo entre Dolutegravir e Efavirenz em esquemas de terapia antirretroviral no tratamento do HIV (n=200).

Variável de interesse	Total	Grupos	
		DTG (n%)	EFV (n%)
SEXO			
• Masculino	112 (56,0%)	55 (55%)	57 (57,0%)
• Feminino	88 (44,0%)	45 (45%)	43 (43%)
RAÇA			
• Branco	64 (43,2%)	41 (44,6%)	23 (41,1%)
• Pardo	53 (35,8%)	31 (33,7%)	22 (39,3%)
• Negro	31 (20,9%)	20 (21,7%)	11 (19,6%)
TRANSMISSÃO			
• Homossexual	37 (26,2%)	21 (25,0%)	16 (28,1%)
• Heterossexual	84 (59,6%)	50 (59,5%)	34 (59,6%)
• Transfusão	3 (2,1%)	2 (2,4%)	1 (1,8%)
• UDEV	2 (1,4%)	2 (2,4%)	0
• Vertical	15 (10,6%)	9 (10,7%)	6 (10,5%)

p Sexo= 0,776; *p* Raça= 0,789; *p* Transmissão= 0,819.

Fonte: dados coletados pelos autores

A mediana de idade dos pacientes estudados no grupo DTG foi de 46 anos, com intervalo interquartil variando de 34 a 75 anos. No grupo EFV a mediana de idade foi de 38 anos, com intervalo interquartil variando de 30 a 75 anos. O grupo DTG apresentou idade significativamente maior em comparação ao grupo EFV ($p < 0,001$). De acordo com a análise de dados, 87,5% de todos os pacientes apresentaram adesão ao

tratamento medicamentoso, sendo que no grupo DTG foi de 89% e no grupo EFV foi de 86%. A eficácia geral observada no estudo mostrou que 83% dos pacientes atingiram supressão da carga viral. No grupo DTG esse número foi de 85% e no grupo EFV correspondeu a 81%, não havendo diferença significativa entre os resultados de ambas as variáveis (Tabela 2).

Tabela 2 – Informações relacionadas a idade, adesão, eficácia e diagnóstico relacionadas a comparação entre Dolutegravir e Efavirenz em esquemas de terapia antirretroviral no tratamento do HIV (n=200).

Variável de interesse	Dolutegravir	Efavirenz
IDADE (p=0,000)		
• Mediana	46	38
• Percentil 25	34	30
• Percentil 50	56	46
ADESÃO (p=0,521)		
• Sim (n=175/87,5%)	89 (89,0%)	86 (86,0%)
• Não (n=25/12,5%)	11 (11,0%)	14 (14,0%)
EFICÁCIA (p=0,451)		
• Supressão viral (166/83,0%)	85 (85,0%)	81 (81,0%)
• Fala virológica (34/17,0%)		
DIAGNÓSTICO (p=0,0234)		
• Clínico (n=47 (18,0%))	18 (40,9%)	29 (67,4%)
• Laboratorial (87 (44,0%))	26 (59,1%)	14 (32,6%)
TOTAL	44	43

Fonte: dados coletados pelos autores.

Foi contabilizado um total de 87 eventos adversos relacionados à TARV em 69 pacientes do total dos 200 estudados, mostrando que alguns pacientes apresentaram mais de um evento, clínico ou laboratorial. O número máximo de eventos em um mesmo paciente foi quatro. A proporção de eventos adversos clínicos e laboratorial. O evento neuropsiquiátrico foi o mais incidente no total, apresentando um valor de 27,6% entre todos os eventos. No grupo DTG esse valor foi de 25% contra 30,2% no grupo EFV. A alteração do perfil lipídico foi o segundo achado mais incidente, o que corresponde a 21,8% do total, sendo um achado benéfico visto no grupo dos pacientes que fizeram uso do Dolutegravir. Neste grupo, esse valor foi

de 29,5%, com predomínio da redução dos níveis séricos de CT e de LDL. Já no grupo EFV esse valor foi de 14%, com predomínio do aumento dos níveis séricos de CT e de LDL, sendo que ambas variáveis apresentaram significância estatística ($p < 0,001$). A média da variação de CT no grupo DTG corresponde a uma redução de 15 mg/dL em seus níveis séricos, enquanto no grupo EFV corresponde a um aumento de 21 mg/dL dentro do período avaliado pelo estudo. Em relação aos níveis séricos de LDL, a média da sua variação no grupo DTG foi uma redução de 7,86 mg/dL, contrastando com o grupo EFV em que foi observado um aumento de 14,63 mg/dl. A Tabela 3, apresenta os resultados detalhados.

Tabela 3 – Informações relacionadas a eventos adversos e alterações laboratoriais relacionadas a comparação entre Dolutegravir e Efavirenz em esquemas de terapia antirretroviral no tratamento do HIV (n=200).

Variável de interesse	Dolutegravir	Efavirenz
Eventos adversos (p<0,001)		
• Neuropsíquico (n=24/)	11(25,0%)	13 (30,2%)
• Gastrintestinal (n=14)	7 (15,9%)	7(16,3%)
• Rash/alergia (n=6)	0	6 (14,0%)
• Renal (n=7)	7 (15,9%)	0
• Hepático (n=5)	1 (2,3%)	4 (9,3%)
• Alteração do perfil lipídico (n=10)	13 (29,5%)	6 (14,0%)
• Glicose de jejum alterada (n=8)	5 (11,4%)	3 (7,0%)
• Outros (n=4)	0	4 (9,3%)

Fonte: dados coletados pelas autoras.

As alterações laboratoriais com as médias e desvio padrão e valores de p, estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Descrição das médias e desvio padrão das alterações laboratoriais observadas em comparação entre Dolutegravir e Efavirenz em esquemas de terapia antirretroviral no tratamento do HIV (n=200).

Variável de interesse	Dolutegravir Média±DP	Efavirenz Média±DP	Valor de p
• Nadir	281±258	253±190	0,941
• CV PRÉ TARV	54332±178896	535336±2023081	0,000
• CD4 PRÉ TARV	459±353	312±244	0,007
• CD4 PÓS TARV	505±266	489±336	0,364
• Δ ¹ CD4	109±179	163±208	0,153
• Δ COLESTEROL TOTAL	-15±38	21±32	0,000
• Δ COLESTEROL HDL	-3,46±11,55	-2,00±14,77	0,680
• Δ COLESTEROL LDL	-7,86±35,96	14,63±28,95	0,036
• Δ GLICEMIA DE JEJUM	2,6±30,1	-0,8±15,6	1,000
• TGO PÓS TARV	24,00±10,92	23,43±8,78	0,912
• TGP PÓS TARV	29,7±23,2	27,0±17,1	0,957
• CREATININA PÓS TARV	1,21±0,99	1,12±1,41	0,000
• Δ CREATININA	0,16±0,65	-0,24±0,60	0,000
• TFG ² PÓS TARV	72,09±18,48	107,07±35,01	0,000
• Δ TFG	-10,35±18,89	12,68±20,75	0,003
• PESO PRÉ TARV	69,85±14,47	61,62±10,23	0,005
• PESO PÓS TARV	71,63±14,49	66,32±9,96	0,029
• Δ PESO	1,51±3,38	4,66±6,86	0,009

¹Δ: Variação do valor pré e após TARV;

² TFG: Taxa de Filtração Glomerular (cálculo pelo MDRD).

Fonte: dados coletados pelas autoras.

No desfecho dos eventos adversos quando se comparou Dolutegravir com Efavirenz, verificou-se diferenças entre os grupos Dolutegravir e Efavirenz (p=0,0039), como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Descrição dos eventos adversos na comparação entre Dolutegravir e Efavirenz em esquemas de terapia antirretroviral no tratamento do HIV (n=200).

Variável de interesse	Dolutegravir	Efavirenz
• Mudança de TARV (n=15)	2 (4,5%)	13 (30,2%)
• Sem mudança de TARV (n=72)	42 (95,5%)	30 (69,8%)

Fonte: Dados coletados pelos autores

DISCUSSÃO

A epidemiologia vista no estudo apresentou maior prevalência de tratamento no sexo masculino, na raça branca e transmissão por via heterossexual, o que coincide com o perfil dos pacientes vivendo com HIV/AIDS no Brasil de acordo com o Boletim Epidemiológico de 2018 publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde – MS.¹⁴

A idade significativamente maior no grupo DTG se deve ao fato da maioria dos pacientes desse grupo ter realizado switch recente para essa droga, com idade mais avançada. É importante ressaltar que a maioria dos pacientes utilizou Efavirenz em algum momento do tratamento, visto que essa medicação já fez parte do esquema terapêutico preferencial. Dessa forma, justifica-se a menor média de idade apresentada no grupo EFV em comparação ao grupo DTG.

Foi observada semelhança de adesão entre os grupos, apesar de conflitar com dados da literatura que mostram adesão desfavorável ao uso de Efavirenz devido sua maior incidência de efeitos colaterais.⁸ Isso não foi notado nesse estudo, visto que são pacientes acompanhados em um serviço de referência que enfatiza a importância do uso regular da medicação, o que reflete na eficácia também semelhante entre os grupos. Os dados dessa pesquisa corroboram achados de Venter et al. em relação à eficácia de ambas as drogas, que mostrou a não inferioridade da eficácia do tratamento com Dolutegravir em relação ao

tratamento padrão com Efavirenz.¹⁵ Vale ressaltar que as falhas virológicas apresentadas na tabela 3 foram secundárias à má adesão, não sendo detectada nenhuma resistência à medicação.

É importante ressaltar que a grande quantidade de EAs no grupo DTG, principalmente os laboratoriais, ocorreu devido maior facilidade de se obter informações, já que são dados recentes e coletados de forma prospectiva. Em contrapartida, houve dificuldade na obtenção de dados fidedignos no grupo EFV, pelo fato da coleta ter sido dificultada pelo relatório manuscrito dos prontuários e por ter sido realizada retrospectivamente. A escassez de dados deste grupo superestimou a proporção dos EAs laboratoriais no grupo DTG quando comparados. Como já esperado, houve associação de EAs clínicos com o uso de Efavirenz nesse estudo.

Em relação aos EAs neuropsiquiátricos, o grupo EFV apresentou maior quantidade e gravidade desse tipo de manifestação, como: depressão, alteração do sono, pesadelos e sonhos vívidos. Já o grupo DTG, além de apresentar menor quantidade de eventos neuropsiquiátricos, os mesmos foram mais leves, como: cefaleia, alteração do sono e tontura. Dessa forma os achados desse estudo, corroboram os descritos por Kendal et al. e Curtis et al. que demonstram eventos adversos leves e não totalmente relacionados com a medicação em questão.

^{16, 17}

As alterações do perfil lipídico encontradas nessa pesquisa foram adicionais às alterações descritas por Curtis et al., o qual relatou que, ao contrário de outros antirretrovirais, o Dolutegravir não causa elevação do colesterol total e do LDL.¹⁷ No presente estudo, mostrou-se ainda que houve associação do uso dessa droga com melhora das taxas lipídicas, ocasionando redução dos níveis séricos de colesterol total e LDL.

Houve um aumento de creatinina sérica e redução da TFG com o uso de Dolutegravir, resultado oposto ao observado no grupo EFV. Embora a dosagem da creatinina seja utilizada habitualmente para estudo da função glomerular, algumas situações podem alterar especificamente a excreção da creatinina sem impactar os outros aspectos da função renal, como acontece com o Dolutegravir, de acordo com os estudos. Isso ocorre devido a uma competição específica pelo sítio de excreção tubular da creatinina, um fenômeno análogo ao que ocorre com outras drogas, como a Rilpivirina (RPV), a Cimetidina (CMT) ou ao Trimetoprima (TMP). Essa alteração, no entanto, é pouco expressiva: uma elevação em até 0,12 mg/dL na creatinina sérica.¹¹ Nesse estudo foi detectado um aumento médio da creatinina sérica de 0,16 mg/dL, sendo um valor próximo ao observado no estudo realizado por Koteff et. Al.¹⁸. Mais importante ainda, tanto nos estudos utilizados como referência quanto no presente estudo, nenhum paciente interrompeu o uso de DTG devido à lesão renal. De fato, os inibidores de integrase, como classe, parecem ser uma importante opção para pacientes com nefropatia.

Na análise do peso, houve um ganho médio maior no grupo EFV [4,66 Kg (DP± 6,86)] se comparado com o grupo DTG [1,51 Kg (DP± 3,38)]. Essa diferença deve-se ao fato de que mais de 80% dos pacientes do primeiro grupo eram virgens de TARV,

tendo iniciado seu tratamento com esquemas incluindo Efavirenz. Dessa forma, esse ganho de peso gera um fator de confusão já que pode ser explicado tanto pela melhora clínica relacionada ao tratamento da doença quanto por efeito adverso da droga. Entretanto, não se encontram dados na literatura que demonstrem ganho significativo de peso com uso de Efavirenz como parte de seus EAs, reforçando a hipótese do ganho ponderal ser justificada pelo curso natural do tratamento do HIV.¹⁹

Por sua vez, no grupo DTG, os pacientes apresentaram uma maior média de peso prévia ao uso de Dolutegravir, uma vez que 90% desses pacientes já se encontrava em tratamento anterior com outro esquema de TARV, tendo sido realizado o switch para esse medicamento. Apesar dos pacientes deste grupo terem apresentado um menor ganho médio de peso, pelo fato de já estarem em tratamento, há maior chance desse efeito ser justificado pelo uso desta droga. Entretanto, o ganho de peso no subgrupo dos pacientes que realizaram switch para Dolutegravir não se mostrou importante, visto que houve um pequeno acréscimo ponderal em no mínimo 6 meses de acompanhamento. Estudos mais atuais também revelam um pequeno aumento de peso relacionado ao uso de Dolutegravir, como no coorte realizado pelo SEARCH (The Thai Red Cross AIDS Research Center) em que foi observado um aumento médio do peso de 2 Kg após 48 semanas de acompanhamento.²⁰ Assim, mais estudos fazem-se necessários para comparar o efeito da droga no ganho de peso quando usado em terapia inicial *versus* switch.

Tornou-se evidente no estudo a associação de reações alérgicas/rash cutâneo disseminado com o uso de Efavirenz, uma manifestação já conhecida da droga e uma das maiores causas de mudança de TARV incluindo esta medicação.

A partir da análise do desfecho dos EAs, é possível concluir que, mesmo com uma quantidade semelhante de eventos entre os grupos, o grupo EFV apresentou maior incidência de mudança da TARV, cerca de 6 vezes maior em relação ao grupo DTG. Isso foi justificado pela importância clínica das manifestações dos eventos adversos causados pelo uso do Efavirenz. Os principais motivos de troca da TARV com essa droga no estudo foram vertigem, depressão, ideação suicida, alteração do sono e reações alérgicas/rash cutâneo disseminado. Já no grupo DTG, a troca da medicação secundária ao seu uso ocorreu em apenas 2 pacientes dos 100 analisados, ambos por apresentarem cefaleia, e com resolução posterior do quadro.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou que o tratamento com Dolutegravir em nosso serviço apresentou adesão semelhante e não alterou a eficácia de modo significativo. Além disso,

melhorou o perfil lipídico dos pacientes e resultou em menor necessidade de troca da TARV após eventos adversos, quando comparado com o uso do Efavirenz. É válido ressaltar que a monitorização da taxa de filtração glomerular nos pacientes em uso de Dolutegravir passe a contemplar outros métodos alternativos que não sejam somente pela dosagem da creatinina sérica. Necessita-se também de mais pesquisas para a elucidação dos efeitos que essa droga gera em relação ao peso e como essas alterações podem influenciar no curso do tratamento e da doença.

Estudos como este têm sido muito utilizados na tomada de decisão sobre novos medicamentos, pois são conduzidos em ambiente do mundo real, cujas populações participantes são muito mais representativas da realidade do que aquelas selecionadas para ensaios clínicos, sendo estes realizados em ambientes controlados e com critérios mais rigorosos de inclusão de pacientes.

DECLARAÇÃO DE ISENÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Título: Estudo Comparativo entre Dolutegravir e Efavirenz em Esquemas de Terapia Antirretroviral no Tratamento do HIV: Adesão, Eficácia e Efeito Adversos.

Número do protocolo: Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM- CAAE: 68564417.9.0000.5065.

Patrocinador: Não há.

REFERÊNCIAS

1. Pinto ACS, Pinheiro PNC, Vieira NFC, Alves MDS. Compreensão da pandemia da aids nos últimos 25 anos. *DST - J bras Doenças Sex Transm.* 2007;19(1):45-50.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Brasília (DF); 2015.
3. Relatório Informativo - Atualização Global da AIDS 2019 [publicação online]; Unids.org.br. 2019 [acesso em 22 ago 2019]. Disponível em https://unids.org.br/wp-content/uploads/2019/07/2019_UNAIDS_GR2019_FactSheet_pt_final.pdf.
4. 90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS [publicação online]; Unids.org.br. 2019 [acesso em 22 ago 2019]. Disponível em https://unids.org.br/wp-content/uploads/2015/11/2015_11_20_UNAIDS_TRATAMENTO_META_PT_v4_GB.pdf.
5. Brasil avança na meta 90/90/90 para limitar novas infecções por HIV. [Publicação online]. BONDE. 2019 [acesso em 22 ago 2019]. Disponível em <https://www.bonde.com.br/saude/hiv-36-anos/brasil-avanca-na-meta-90-90-90-para-limitar-novas-infecoes-por-hiv-454073.html>.
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília (DF); 2013.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa nº 007/2017-DDAHV/SVS/MS. Brasília (DF); 2017.
8. Kandel CE, Walmsley SL. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *PMC.* 2015 Jul 7; 9: 3547–3555. doi: 10.2147/DDDT.S84850. PMID: PMC4500604.
9. Apostolova N, Funes HA, Blas GA. Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. *PMC.* Oct; 70 (10): 2693-708. Doi: 10.1093. PMID: 26203180.
10. Estudo brasileiro demonstra maior eficácia do medicamento dolutegravir [publicação online]. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2019 [acesso em 3 September 2019]. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/estudo-brasileiro-demonstra-maior-eficacia-do-medicamento-dolutegravir>.
11. Portela Nunes E. Terapia antirretroviral e função renal [publicação online]. *Bjid.org.br.* 2019 [acesso em 22 ago 2019]. Disponível em <http://www.bjid.org.br/en-terapia-antirretroviral-e-funcao-renal-articulo-X217751171655969X>.
12. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2017;109(1):7-9,13-15.
13. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [publicação online]. *Diabetes.org.br.* 2019 [acesso em 22 ago 2019]. Disponível em <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>.

14. 9. HIV AIDS 2018 [publicação online]. 49th ed. Brasília: Editora Científica; 2018 [acesso em 22 ago 2019]. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>.
15. Venter W, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *New England Journal of Medicine*. 2019.
16. Kandel CE, Walmsley SL. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *PMC*. 2015 Jul 7; 9: 3547–3555. doi: 10.2147/DDDT.S84850. PMID: PMC4500604.
17. L. Curtis, G. Nichols, C. Stainsby, J. Lim, A. Aylott, B. Wynne, A. Clark, M Bloch, G. Maechler, L. Martin-Carpenter, F. Raffi & S. Min (2014) Dolutegravir: Clinical and Laboratory Safety in Integrase Inhibitor–Naive Patients, *HIV Clinical Trials*, 15:5, 199-208, DOI: 10.1310/hct1505-199.
18. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiha T et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):990-996.
19. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0124279.
20. Goh O, Colby D, Pinyakorn S, Sacdalan C, Kroon E, Chan P et al. Switch to dolutegravir is well tolerated in Thais with HIV infection. *Journal of the International AIDS Society*. 2019;22(7).

